



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110740752 B

(45) 授权公告日 2023. 11. 17

(21) 申请号 201880039808.7

(22) 申请日 2018.06.13

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110740752 A

(43) 申请公布日 2020.01.31

(30) 优先权数据  
62/518,800 2017.06.13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.12.13

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/CA2018/050714 2018.06.13

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/227293 EN 2018.12.20

(73) 专利权人 不列颠哥伦比亚大学  
地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

(72) 发明人 约翰·K·杰克逊  
马丁·E·格里夫  
维罗尼卡·施密特  
克劳迪娅·凯什

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理  
有限责任公司 11204  
专利代理师 王达佐 安佳宁

(51) Int.Cl.  
A61K 47/30 (2006.01)  
A61K 47/10 (2006.01)  
A61K 47/34 (2017.01)  
C08G 63/08 (2006.01)  
C08G 65/28 (2006.01)

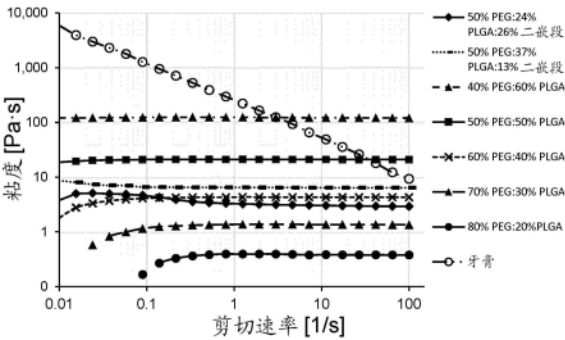
(56) 对比文件  
WO 2005/002625 A2, 2005.01.13  
WO 2005/120595 A2, 2005.12.22  
Cheryl V. Rahman et al..Adjuvant  
Chemotherapy for Brain Tumors Delivered  
via a Novel Intra-Cavity Moldable Polymer  
Matrix.《PLOS ONE》.2013,第8卷(第10期),第3  
页左栏2-3段,第5页左栏第2段,图1.  
Cheryl V. Rahman et al..Adjuvant  
Chemotherapy for Brain Tumors Delivered  
via a Novel Intra-Cavity Moldable Polymer  
Matrix.《PLOS ONE》.2013,第8卷(第10期),第3  
页左栏2-3段,第5页左栏第2段,图1.

审查员 陶冶

权利要求书2页 说明书28页 附图22页

(54) 发明名称  
用于药物递送的聚合物糊剂组合物

(57) 摘要  
本发明提供了用于在个体体内控制地局部  
释放一种或多种药物的组合物。更具体地,本文  
描述了包含疏水性水不溶性聚合物、低分子量生  
物相容性二醇和一种或多种药物的组合物。本文  
所述的组合物还可以任选地包括二嵌段共聚物  
和/或溶胀剂。



1. 组合物, 所述组合物包含:

- (a) 具有0.15dL/g至0.5dL/g的比浓对数粘度(IV)的疏水性水不溶性聚合物;
- (b) 低分子量生物相容性二醇; 其具有300道尔顿至1,450道尔顿的分子量; 和
- (c) 一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐;

其中所述低分子量生物相容性二醇与所述疏水性水不溶性聚合物的比例为70%:30%至50%:50%, 并且其中所述组合物形成保持柔软的软的植入物;

其中所述疏水性水不溶性聚合物是聚乳酸-共-乙醇酸(PLGA), 并且乳酸(LA):乙醇酸(GA)的比率为75:25至50:50; 以及

其中所述低分子量生物相容性二醇选自聚乙二醇(PEG)、甲氧基聚乙二醇(mePEG)和丙二醇。

2. 如权利要求1所述的组合物, 其还包含二嵌段共聚物, 其中所述二嵌段共聚物具有一种疏水性单体和一种亲水性单体, 其中所述亲水性单体为mePEG, 以及所述疏水性单体为PLLA, 其中所述二嵌段共聚物占总聚合物的13%至26%。

3. 如权利要求1所述的组合物, 其中所述疏水性水不溶性聚合物具有0.15dL/g至0.3dL/g的比浓对数粘度(IV)。

4. 如权利要求3所述的组合物, 其中所述疏水性水不溶性聚合物具有0.15dL/g至0.25dL/g的比浓对数粘度(IV)。

5. 如权利要求1所述的组合物, 其中所述具有0.15dL/g至0.5dL/g的比浓对数粘度(IV)的疏水性水不溶性聚合物是具有50:50的LA:GA比率的PLGA, 并且所述低分子量生物相容性二醇是具有300道尔顿至1,450道尔顿的分子量的PEG或mePEG。

6. 如权利要求2所述的组合物, 其中所述具有0.15dL/g至0.5dL/g的比浓对数粘度(IV)的疏水性水不溶性聚合物是具有50:50的LA:GA比率的PLGA, 并且所述低分子量生物相容性二醇是具有300道尔顿至1,450道尔顿的分子量的PEG或mePEG。

7. 如权利要求1所述的组合物, 其中PEG或mePEG与PLGA的比率为60%:40%至50%:50%。

8. 如权利要求1所述的组合物, 其中所述低分子量生物相容性二醇是PEG 300。

9. 如权利要求2所述的组合物, 其中二嵌段共聚物是PLLA-mePEG。

10. 如权利要求1-9中任一项所述的组合物, 其中所述一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐选自以下类别中的一种或多种: 麻醉药物、抗癌药物; 抗炎剂; 抗菌剂; 抗纤维化剂; 和镇痛剂。

11. 如权利要求1-9中任一项所述的组合物, 其中所述一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐是疏水性的。

12. 如权利要求1-9中任一项所述的组合物, 其中所述一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐是亲水性的。

13. 如权利要求10所述的组合物, 其中所述抗癌药物选自以下的一种或多种: 放线菌素; 全反式视黄酸; 阿扎胞苷; 硫唑嘌呤; 博来霉素; 硼替佐米; 卡铂; 卡培他滨; 顺铂; 苯丁酸氮芥; 环磷酰胺; 阿糖胞苷; 柔红霉素; 多西他赛; 去氧氟尿苷; 多柔比星; 表柔比星; 埃博霉素; 依托泊苷; 氟尿嘧啶; 吉西他滨; 羟基脲; 伊达比星; 伊马替尼; 伊立替康; 氮芥; 巯基嘌呤; 甲氨蝶呤; 米托蒽醌; 奥沙利铂; 紫杉醇; 培美曲塞; 替尼泊苷; 硫鸟嘌呤; 托泊替康; 戊柔

比星;维罗非尼;长春碱;长春新碱;长春地辛;和长春瑞滨。

14. 如权利要求10所述的组合物,其中所述麻醉药物是选自以下的一种或多种的局部麻醉剂:普鲁卡因;苯佐卡因;氯普鲁卡因;可卡因;环甲卡因;地美卡因/拉罗卡因;哌罗卡因;丙氧卡因;普鲁卡因/奴佛卡因;丙美卡因;丁卡因/地卡因;阿替卡因;布比卡因;辛可卡因/地布卡因;依替卡因;左布比卡因;利多卡因/利诺卡因/赛罗卡因;卡波卡因;丙胺卡因;罗哌卡因;和美索卡因。

15. 如权利要求1-9中任一项所述的组合物,其中所述一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐选自多西他赛、比卡鲁胺、VPC-27、雷帕霉素、头孢氨苄、利多卡因、恩杂鲁胺、去羟米松、舒尼替尼、坦索罗辛、布洛芬和吉西他滨中的一种或多种。

16. 药物组合物,其包含权利要求1-15中任一项所述的组合物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

17. 权利要求1-15中任一项所述的组合物用于制备药物的用途。

18. 权利要求1-15中任一项所述的组合物用于制备用于治疗医学病况的药物的用途。

19. 用于治疗医学病况的权利要求1-15中任一项所述的组合物。

20. 商业包装,其包括:(a) 权利要求1-15中任一项所述的组合物;和(b) 使用说明。

## 用于药物递送的聚合物糊剂组合物

### 发明领域

[0001] 本发明涉及适于药物递送的可生物降解的聚合物糊剂。更具体地,本发明涉及以受控方式释放药物的可注射的聚合物糊剂。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2017年6月13日提交的题为“用于药物递送的聚合物糊剂”的美国临时专利申请序列号62/518,800的权益。

[0004] 发明背景

[0005] 前列腺癌

[0006] 前列腺癌(PCa)的解剖和发病机制适合于局部治疗方式。低风险的早期局限性PCa通常具有低的进展和转移的长期可能性,并且诸如手术或放射的治疗可能不必要地将患者暴露于治疗风险中而没有伴随的有意义的癌症特异性益处。尽管手术和放射导致优异的长期无癌率,但估计在经历治疗的5至48个患者中仅有一个患者将预防PCa相关的死亡<sup>1,2</sup>。为了最小化“过度治疗”的风险,没有立即治疗的主动监测(AS)已经成为具有适当的低至中等风险癌症特征的一些男性的日益使用的选择。

[0007] 基于临床和病理参数评估PCa的结果的基于大规模群体的研究已经建立了定义明确的PCa风险类别<sup>3</sup>。低风险PCa,被定义为cT1-cT2a,Gleason评分 $\leq 6$ ,PSA $<10$ ,不太可能进展并需要根治性治疗,并且容易适宜AS。对于低和低级别中等风险的PCa,AS已经证实有利的结果,并且在5年时可以从根治性治疗中节省多达50%的男性<sup>4</sup>。AS已经提供了对较低风险PCa的自然历史的洞察,并且还解决了由PCa过度检查和过度治疗引起的人群健康问题。脱离AS并继续进行明确的干预的触发因素包括血清PSA值的升高、活检的组织学进展、下尿路症状的发展或患者随访时的焦虑。

[0008] 尽管AS旨在最小化过度治疗的风险,但它依赖于癌症不会转移并且每1-2年需要活组织检查的假设。采取这种策略可能会使未治疗的癌症患者焦虑不安,并在30-40%的患者中导致延迟的全腺治疗(放射或手术)<sup>5</sup>。对于一些患有低风险和中等风险PCa的男性,AS可能是不希望的,然而与手术和放射相关的短期和长期并发症呈现出不可接受的风险。此外,在少于10年的随访期间,采用手术或放射治疗的治愈性治疗的任何益处均小,并且因此与对生活质量的不良影响有关,而在疾病控制方面没有近期益处<sup>6,7</sup>。

[0009] 为此,人们对PCa的微创局灶治疗越来越感兴趣<sup>8-10</sup>。双重目标是根除癌症的局灶性区域并维持正常的泌尿、性和肠功能。已经开发了几种微创消融方法,例如冷冻治疗<sup>11,12</sup>和高强度聚焦超声(HIFU)<sup>13</sup>,并且目前已被FDA批准。然而,这些是无区别地杀死良性细胞和癌细胞并可导致勃起功能障碍和痿的消融疗法。

[0010] 上尿路上皮癌

[0011] 尿路上皮癌(UCs)可发生在下尿区(膀胱或尿道)或上尿路(UUT:pyelocaliceal腔和输尿管)中<sup>14</sup>。90%以上的UCs位于膀胱中,10%以下出现在上尿路(UTC)中。患有膀胱癌的患者通常被诊断为患有早期疾病并且癌症限于浅表性尿路上皮。这部分地是由于通过尿道容易接近诊断设备。然而,许多患有UTCs的患者没有被早期诊断,并且可能已经发展成侵入

性疾病。UTCs的分期也可能是困难的,因为组织是易碎的,仅具有有限的肌肉组织,使得活组织检查不总是精确地描述疾病水平。

[0012] 一旦被诊断,伴有膀胱袖状去除的根治性肾输尿管切除术(RNU)被认为是UTC的标准治疗<sup>15,16</sup>。该程序包括完全除去肾、输尿管和膀胱套。肿瘤细胞溢出可能是这种程序的一个问题。此外,许多患者不是这种治疗的候选者。一些具有低风险疾病的患者可以被提供更保守的治疗,例如内窥镜消融或节段切除<sup>14</sup>。显然,随着以后的诊断,这些UTC患者的预后很差。对于这些患者,化学治疗选择是受限的,尤其是因为基于顺铂的方案与肾毒性有关,当一个肾被去除时,肾毒性可能加剧。用于治疗膀胱癌的其它药物如丝裂霉素C和吉西他滨可能具有优选的毒性特征。然而,当用于治疗膀胱癌时,这些药物可能以高浓度膀胱内递送(直接进入膀胱),使得2小时保留可在肿瘤切除后允许合理的药物摄取进入组织。最近,正在研究药物多西他赛作为局部治疗膀胱癌和通过全身递送治疗UTC的化疗选择。也正在研究吉西他滨和多西他赛的组合作为对单独使用任一药物的改进<sup>17</sup>。

[0013] 因为UUT组织不能用药物溶液局部治疗(骨盆是可接近的,但药物溶液将快速地冲洗至膀胱中),所以一家公司(Urogen<sup>TM</sup>)开发了称为Mitogel的丝裂霉素的凝胶制剂。该凝胶在体内经历热-可逆性凝胶转变,因此可以作为液体进行注射以在肾盂中形成半固体凝胶。基于普朗尼克的凝胶溶解缓慢,但允许一些药物保留在靶部位的组织中。

[0014] 背景慢性阴囊疼痛

[0015] 慢性阴囊内容物疼痛(CSCP)是困扰所有年龄段的男性的常见病,并且已经被报道在三十年代中期至晚期达到高峰<sup>18,19</sup>。在瑞士进行的一项研究报告估计每年每10万名男性中有350-400例的发病率<sup>20</sup>。CSCP是间歇性或持续性单侧或双侧疼痛,持续时间至少三个月,涉及睾丸、附睾、输精管或睾丸旁结构<sup>21</sup>。CSCP的病因多种多样,分为阴囊原因和阴囊外原因。阴囊外原因涉及髂腹股沟神经、生殖股神经或阴部神经的刺激。这可包括腹股沟疝/疝修补术、尿石病或腹膜后肿瘤等。阴囊内的原因包括感染、先前的阴囊手术、输精管切除术后疼痛或解剖异常。

[0016] CSCP的有效治疗选择是有限的,并且数据主要由非随机的小型研究组成。保守治疗包括休息、冰和阴囊支持以及疼痛教育和咨询。没有标准化的治疗方案<sup>21</sup>,但是医学治疗的主要内容涉及非甾体类抗炎药(NSAID)和三环抗抑郁药或加巴喷丁作为替代品<sup>22</sup>。如果附睾-睾丸炎在鉴别诊断中,可尝试使用抗生素。除此之外,非侵入性选择包括骨盆底理疗、针灸或经皮电神经刺激(TENS),但这些与CSCP的频繁或持久控制无关。利多卡因联合类固醇注射剂短期缓解男性睾丸疼痛<sup>23</sup>。2009年的病例报告表明骶神经刺激是成功的,尽管没有进一步的研究证实该反应<sup>24</sup>。在2012年,一个病例系列报道了使用脉冲射频消融治疗慢性睾丸疼痛,但是再次与频繁或持久的控制无关<sup>25</sup>。从2014年开始的对采用肉毒杆菌毒素的精索注射的开放标签试验显示了长达3个月的适度结果,但在6个月的随访中效果有限<sup>26</sup>。最近的研究报道,患有慢性睾丸疼痛的男性亚组可受益于过量剂量的维生素B12和睾酮,但是这种类型的治疗可能与睾酮治疗相关的前列腺癌的风险增加有关<sup>27</sup>。

[0017] 尽管对保守治疗和药物治疗进行了充分的试验,但仍为患有持续性阴囊疼痛的患者保留了手术管理。在过去,用于阴囊疼痛的手术集中在被认为是疼痛根源的阴囊的区域。已经尝试了附睾切除术、输精管吻合术、精索静脉曲张切除术和睾丸切除术,但是它们是侵入性的,与睾丸丧失的风险有关,并且具有低的长期疼痛控制。在Polackwich等人的研究

中,在患有输精管切除术后疼痛综合征的男性患者中,输精管吻合术或附睾输精管吻合术在82%的患者中提供了一定程度的缓解<sup>28</sup>。Hori等人研究了用于输精管切除术后疼痛的附睾切除术,疼痛评分平均降低67%<sup>29</sup>。用于治疗附睾疼痛的附睾切除术导致疼痛显著减轻,与慢性附睾炎相比,其对于附睾囊肿更显著<sup>30</sup>。

[0018] 与基于解剖学的手术干预相反,显微手术的精索去神经支配术(MSCD)为响应最初精索阻滞的男性患者的多种阴囊内疼痛来源提供了有效的疼痛缓解。多项研究已显示了MSCD在约70%的患者(范围49-96%)中具有完全反应率的结果<sup>31-35</sup>。MSCD可以用作初始手术管理工具,或者可以在其它手术干预失败之后使用<sup>36</sup>。如同其它手术程序一样,MSCD确实涉及使用全身麻醉剂,并且存在睾丸萎缩或睾丸丧失的风险,以及持续的疼痛,尽管手术程序昂贵。

[0019] 总的来说,CSCP的治疗由于其多方面的病因学和不清楚的表现形式而具有挑战性,这对患者和医生施加了显著的负担。许多患有CSCP的患者遗留有未治疗的疼痛,寻求与多个医师的咨询,失去工作和麻醉剂暴露的风险<sup>31</sup>。如在欧洲泌尿学协会2013指南中所强调的,慢性阴囊疼痛“经常与负面的认知、行为、性或情绪后果有关”<sup>37</sup>。2011年的研究发现,与没有疼痛的男性相比,患有睾丸痛的男性在性高潮功能、性交满意度和性欲方面具有降低的得分。该组的总体性满意度和勃起功能的国际指数也显著较低<sup>38</sup>。因此,在CSCP的管理中仍存在对有效递送治疗剂的未满足的临床需要。

[0020] 为了减轻CSCP疼痛,精索阻滞是有价值的治疗选择。对于外周神经阻滞,建议单次局部注射利多卡因以破坏疼痛周期<sup>39</sup>,剂量为100mg (10mL的1%利多卡因)<sup>40</sup>。利多卡因的这种局部递送其特征在于快速发作(3分钟)和持续时间短(60-120分钟)。可以单独使用为4.5mg/kg的利多卡因的最大剂量,并且如果加入肾上腺素,则该量可以进一步增加至6mg/kg。肾上腺素充当血管收缩剂,减缓利多卡因的全身吸收并延长其作用持续时间<sup>41,42</sup>。

[0021] 代替使用肾上腺素,其会产生常见的不希望有的拟交感神经副作用(包括血管收缩和降低的血流),优选使用利多卡因的药物载体,该药物载体局部存在并在更长的时间段内释放少量药物。

[0022] 在传统的化学疗法中,在切除手术后全身递送药物或全身递送药物以治疗转移性疾病。然而,为了治疗局部肿瘤,更好的方法可能是将控释药物制剂递送至疾病部位。目前,可用的这种制剂很少,通常是因为难以接近靶组织,并且局部递送的药物溶液从该区域被相当快地清除,从而几乎没有功效。某些组织(如前列腺或上尿道)通常在患者中进行(对前列腺的穿刺活检或对UUT的内窥镜检查),并为局部药物递送提供潜在的部位。对于前列腺,当靶标组织被限制在具有确定边界的器官中时,可注射的、缓慢释放的聚合物糊剂可能是合适的。将药物直接递送至肾盂以治疗UTC是有问题的,因为输尿管不能长时间地被聚合物糊剂阻塞。递送至该区域可能需要使用在减少的时间范围内分解或溶解的可注射剂,使得尿液可流动,但保留一些载药制剂以允许局部组织摄取。

[0023] 可注射的聚合物糊剂

[0024] 药物通常口服递送或通过注射递送以允许全身摄取并循环至身体的大部分部位。对于许多药物,这种给药途径非常适合,例如,用于糖尿病的胰岛素或用于心脏病的心汀类药物。然而,许多疾病是局部的,并且优选的方法是将药物直接递送至作用位点。例如,用于慢性局部疼痛的止痛剂、用于局部肿瘤的抗癌药物和缓解关节炎和关节疼痛的症状的抗关

节炎药物。因此,已经进行了许多尝试来设计局部可注射系统以将药物递送到特定的身体部位。这种靶向方法还可以使通常与常规的递送药物方法相关的全身毒性最小化。抗癌药物的静脉内递送经常引起严重的副作用,并且全身毒性通常限制了药物剂量。局部的聚合物药物递送系统可减轻全身副作用并允许递送高局部剂量。

[0025] PLGA是聚合物药物递送系统的常见成分。它是FDA批准的乳酸(D,L-LA)和乙醇酸(GA)的生物聚合物,并且已经用作药物递送载体和用于组织工程的支架<sup>43,44</sup>。PLGA的降解取决于许多因素,包括但不限于LA与GA的比率、结晶度、聚合物的重均分子量,基质的形状以及所掺入的药物的类型和量<sup>45,46</sup>。LA与GA的比率是降解的主要参与者,并且具有更高量的更亲水的GA的聚合物通常更快地降解。PLGA的降解产物是水解产物LA和GA。两者都可以进入柠檬酸循环,并且可以作为水和二氧化碳被排泄,或者在GA的情况下,主要通过肾脏不变地排泄<sup>46</sup>。已经报道了一些基于PLGA的植入物的小毒性,如短暂性炎症<sup>47</sup>,但是它们可能反映了暴露时间增加和降解产物的清除率降低。

[0026] 可注射的载药聚合物糊剂对于局部药物递送是有吸引力的,因为超声或MRI引导的系统在将针或导管系统引导至目标区域时允许精确定位。其他人已经描述了可注射液体(例如,Atrigel<sup>TM</sup>)<sup>48</sup>,其由有机溶剂如丙酮或聚乙烯基吡咯烷酮和药物组成,在被注射到体内时所述液体随着溶剂溶解掉而固化。这种系统是有缺陷的,因为将有机溶剂引入潜在敏感的组织区域可能引起不希望的局部毒性。已经描述了局部药物递送系统,其范围包括支架的载药聚合物涂层、可注射微球体<sup>49</sup>、血管周围膜<sup>50</sup>和可注射聚合物糊剂<sup>51</sup>。在这些实例中,抗增殖药物紫杉醇用于抑制与再狭窄、癌症和关节炎相关的增殖事件。

[0027] 文献中描述的早期聚合物糊剂体系是基于聚己内酯和甲氧基聚乙二醇的共混物,其在高于体温下是可注射的(熔融的),但在37℃下固化为植入物以释放药物<sup>52</sup>。植入物是易碎且硬,并且高温递送不适于注射到敏感部位内。还描述了由三嵌段共聚物和甲氧基聚乙二醇的混合物制成的可注射的载有紫杉醇的聚合物糊剂,所述糊剂在室温下可注射并在体内形成固体植入物<sup>51</sup>。这种糊剂的性能很差,因为药物紫杉醇和其它疏水性药物的释放速率太慢而不能获得足够的活性药物组织水平,并且聚合物的降解特征曲线太长,可能会干扰再治疗注射。先前已描述了在固体(非糊剂)微球中包含各种组成的二嵌段共聚物<sup>49</sup>。在这种情况下,二嵌段从微球中的溶解允许增加疏水性药物释放以及基质向水的开放和增强降解。微球制剂与糊剂非常不同。它们在注射时不能流动,因此必须在液体悬浮液中注射。这样,它们可以容易地从靶标组织区域分散。

[0028] 发明概述

[0029] 本发明涉及用于受控的药物递送的改进的聚合物糊剂。本文所述的组合物允许配制糊剂混合物并将其注射到个体体内,由此糊剂混合物可以在局部部位形成植入物。在一个方面,本发明通过使用选择的低粘度水不溶性聚合物来调节糊剂制剂的粘度并调节药物有效载量的释放速率,从而提供了从聚合物糊剂递送系统中的受控的药物释放。糊剂可以由形成软的水凝胶样植入物的简单聚合物制造,其可以在需要时快速降解并且可以控制药物和/或药物组合的释放。本发明基于令人惊讶的发现,即,只有确定比例和组成的PEG和PLGA可有效地用于在体内形成蜡状药物递送沉积物。此外,发现添加二嵌段共聚物可进一步控制药物从组合物中原位释放或微调药物从组合物中原位释放。

[0030] 本文提供了具有受控的药物释放特性的非溶剂基可生物降解的聚合物糊剂。此

外,本文所述的一些糊剂组合物具有足够低的注射用粘度,但在体内设定为更固体的制剂以允许通过药物扩散进行控制释放。或者,包含粘膜粘附性溶胀剂可进一步减慢用于膀胱应用的制剂的冲洗时间。

[0031] 当放置于水性环境如体腔中时,低分子量生物相容性二醇可以从基质中溶解出来,并且疏水性水不溶性聚合物可以以半水合状态部分固化,这使得植入物呈蜡状。本文所用的低分子量生物相容性二醇是水溶性聚合物,但在植入物的整个使用期内可能不会完全从基质中溶解出来,这可能导致蜡状形式。本发明的另一方面包括组合物,其包含低分子量生物相容性二醇;疏水性水不溶性聚合物;药物;以及任选的生物相容性二嵌段共聚物,使得所述组合物在室温或大约室温的温度下为半固体,并且能够通过注射器注射到个体体内。本发明的这个方面具有这样的优点,即,柔软、舒适、不压迫组织,同时在个体的特定注射部位提供药物的长期的控制释放。

[0032] 本发明还提供了使用上述组合物在体外和体内形成植入物的方法。体内方法学包括将组合物注射到个体的体内形成含药植入物的部位。

[0033] 本发明还提供了包含根据本发明的植入物形成组合物(implant forming composition)的注射装置。

[0034] 在第一方面,提供了组合物,所述组合物包含:(a)疏水性水不溶性聚合物,其具有约0.15dL/g至约0.5dL/g的比浓对数粘度(IV);(b)低分子量生物相容性二醇;具有等于或低于1,450道尔顿的分子量;和(c)一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或所述盐的溶剂化物。

[0035] 在另一方面,提供了组合物,所述组合物包含:(a)疏水性水不溶性聚合物,其具有约0.15dL/g至约0.55dL/g的比浓对数粘度(IV);(b)低分子量生物相容性二醇;具有等于或低于1,450道尔顿的分子量;和(c)一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或所述盐的溶剂化物。

[0036] 在另一方面,提供了组合物,所述组合物包含:(a)疏水性水不溶性聚合物,其具有至多并包括约0.55dL/g的比浓对数粘度;(b)低分子量生物相容性二醇;具有等于或低于1,450道尔顿的分子量;和(c)一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或所述盐的溶剂化物。

[0037] 在另一方面,提供了组合物,所述组合物包含:(a)疏水性水不溶性聚合物,其具有至多并包括约0.50dL/g的比浓对数粘度;(b)低分子量生物相容性二醇;具有等于或低于1,450道尔顿的分子量;和(c)一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或所述盐的溶剂化物。

[0038] 在另一方面,提供了组合物,所述组合物包含:(a)疏水性水不溶性聚合物,其具有至多并包括约60,000道尔顿的分子量;(b)低分子量生物相容性二醇;具有等于或低于1,450道尔顿的分子量;和(c)一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或所述盐的溶剂化物。

[0039] 在另一方面,提供了组合物,所述组合物包含:(a)疏水性水不溶性聚合物,其具有至多并包括约76,000道尔顿的分子量;(b)低分子量生物相容性二醇;具有等于或低于1,450道尔顿的分子量;和(c)一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或所述盐的溶剂化物。



[0040] 在另一方面,提供了组合物,所述组合物包含:(a)疏水性水不溶性聚合物,其具有约4,300道尔顿至约60,000道尔顿的分子量;(b)低分子量生物相容性二醇;具有等于或低于1,450道尔顿的分子量;和(c)一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或所述盐的溶剂化物。

[0041] 在另一方面,提供了组合物,所述组合物包含:(a)疏水性水不溶性聚合物,其具有约4,200道尔顿至约76,000道尔顿的分子量;(b)低分子量生物相容性二醇;具有等于或低于1,450道尔顿的分子量;和(c)一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或所述盐的溶剂化物。

[0042] 在另一方面,提供了组合物,所述组合物包含:(a)疏水性水不溶性聚合物,其具有约3,200道尔顿至约80,000道尔顿的分子量;(b)低分子量生物相容性二醇;具有等于或低于1,450道尔顿的分子量;和(c)一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或所述盐的溶剂化物。

[0043] 在另一方面,提供了组合物,所述组合物包含:(a)疏水性水不溶性聚合物,其具有约2,200道尔顿至约76,000道尔顿的分子量;(b)低分子量生物相容性二醇;具有等于或低于1,450道尔顿的分子量;和(c)一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或所述盐的溶剂化物。

[0044] 在另一方面,提供了组合物,所述组合物包含:(a)疏水性水不溶性聚合物,其具有约2,200道尔顿至约70,000道尔顿的分子量;(b)低分子量生物相容性二醇;具有等于或低于1,450道尔顿的分子量;和(c)一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或所述盐的溶剂化物。

[0045] 在另一方面,提供了组合物,所述组合物包含:(a)疏水性水不溶性聚合物,其具有约2,200道尔顿至约60,000道尔顿的分子量;(b)低分子量生物相容性二醇;具有等于或低于1,450道尔顿的分子量;和(c)一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或所述盐的溶剂化物。

[0046] 在另一方面,提供了药物组合物,其包含本文所述的组合物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0047] 在另一方面,提供了本文所述的组合物用于制造药物的用途。

[0048] 在另一方面,提供了本文所述的组合物用于治疗医学病况的用途,对所述医学病况使用所述药物。

[0049] 在另一方面,提供了用于治疗医学病况的本文所述的组合物。

[0050] 在另一方面,提供了商业包装,其包括:(a)本文所述的组合物;和(b)使用说明。

[0051] 所述组合物可以还包含二嵌段共聚物。所述组合物可以还包含溶胀剂。所述组合物可以还包含二嵌段共聚物和溶胀剂。

[0052] 疏水性水不溶性聚合物可以具有约0.15dL/g至约0.5dL/g的比浓对数粘度(IV),为聚乳酸-共-乙醇酸(PLGA)。疏水性水不溶性聚合物可以具有约0.15dL/g至约0.25dL/g的比浓对数粘度(IV),为聚乳酸-共-乙醇酸(PLGA)。疏水性水不溶性聚合物可以具有约0.25dL/g至约0.5dL/g的比浓对数粘度(IV),为聚乳酸-共-乙醇酸(PLGA)。疏水性水不溶性聚合物可以具有约0.15dL/g至约0.55dL/g的比浓对数粘度(IV),为聚乳酸-共-乙醇酸(PLGA)。疏水性水不溶性聚合物可以具有约0.15dL/g至约0.60dL/g的比浓对数粘度(IV),

为聚乳酸-共-乙醇酸 (PLGA)。疏水性水不溶性聚合物可以具有约0.10dL/g至约0.5dL/g的比浓对数粘度 (IV), 为聚乳酸-共-乙醇酸 (PLGA)。疏水性水不溶性聚合物可以具有约0.10dL/g至约0.6dL/g的比浓对数粘度 (IV), 为聚乳酸-共-乙醇酸 (PLGA)。疏水性水不溶性聚合物可以具有约0.15dL/g至约0.45dL/g的比浓对数粘度 (IV), 为聚乳酸-共-乙醇酸 (PLGA)。疏水性水不溶性聚合物可以具有等于或低于约0.3dL/g的比浓对数粘度 (IV), 为聚乳酸-共-乙醇酸 (PLGA)。

[0053] 疏水性水不溶性聚合物可具有约2,200道尔顿至70,000道尔顿的分子量。疏水性水不溶性聚合物可具有约4,300道尔顿至60,000道尔顿的分子量。疏水性水不溶性聚合物可具有约4,200道尔顿至60,000道尔顿的分子量。疏水性水不溶性聚合物可具有约4,300道尔顿至70,000道尔顿的分子量。疏水性水不溶性聚合物可具有约4,300道尔顿至75,000道尔顿的分子量。疏水性水不溶性聚合物可具有约4,300道尔顿至50,000道尔顿的分子量。疏水性水不溶性聚合物可具有约3,300道尔顿至60,000道尔顿的分子量。疏水性水不溶性聚合物可具有约2,300道尔顿至60,000道尔顿的分子量。

[0054] PLGA可以具有等于或低于75:25的乳酸 (LA):乙醇酸 (GA) 的比率。PLGA可以具有等于或低于65:35的乳酸 (LA):乙醇酸 (GA) 的比率。PLGA可以具有等于或低于50:50的乳酸 (LA):乙醇酸 (GA) 的比率。PLGA可以具有50:50至75:25的乳酸 (LA):乙醇酸 (GA) 的比率。PLGA可以具有等于或低于85:15的乳酸 (LA):乙醇酸 (GA) 的比率。

[0055] 疏水性水不溶性聚合物可具有约0.15dL/g至约0.3dL/g的比浓对数粘度 (IV)。疏水性水不溶性聚合物可具有约0.15dL/g至约0.25dL/g的比浓对数粘度 (IV)。

[0056] 低分子量生物相容性二醇可具有约76道尔顿至约1,450道尔顿的分子量。低分子量生物相容性二醇可具有约300道尔顿至约1,450道尔顿的分子量。低分子量生物相容性二醇可具有约76道尔顿至约900道尔顿的分子量。低分子量生物相容性二醇可具有约300道尔顿至约900道尔顿的分子量。

[0057] 低分子量生物相容性二醇可以选自聚乙二醇 (PEG)、甲氧基聚乙二醇 (mePEG) 和丙二醇。低分子量生物相容性二醇可以是PEG和mePEG。PEG或mePEG可以具有300道尔顿至1,450道尔顿的平均分子量。

[0058] 所述组合物可包含具有约0.15dL/g至约0.5dL/g的比浓对数粘度 (IV) 的疏水性水不溶性聚合物, 其为具有50:50的LA:GA比率的PLGA, 和低分子量生物相容性二醇, 其为具有约300道尔顿至约1,450道尔顿的分子量的PEG或mePEG。所述组合物可包含具有约0.15dL/g至约0.5dL/g的比浓对数粘度 (IV) 的疏水性水不溶性聚合物, 其为具有65:35的LA:GA比率的PLGA, 和低分子量生物相容性二醇, 其为具有约300道尔顿至约1,450道尔顿的分子量的PEG或mePEG。所述组合物可包含具有约0.15dL/g至约0.5dL/g的比浓对数粘度 (IV) 的疏水性水不溶性聚合物, 其为具有75:25的LA:GA比率的PLGA, 和低分子量生物相容性二醇, 其为具有约300道尔顿至约1,450道尔顿的分子量的PEG或mePEG。所述组合物可包含具有约0.15dL/g至约0.5dL/g的比浓对数粘度 (IV) 的疏水性水不溶性聚合物, 其为具有等于或低于75:25的LA:GA比率的PLGA, 和低分子量生物相容性二醇, 其为具有约300道尔顿至约1,450道尔顿的分子量的PEG或mePEG。所述组合物可包含具有约0.15dL/g至约0.5dL/g的比浓对数粘度 (IV) 的疏水性水不溶性聚合物, 其为具有50:50的LA:GA比率的PLGA, 和低分子量生物相容性二醇, 其为具有约300道尔顿至约900道尔顿的分子量的PEG或mePEG。

[0059] PEG或mePEG与PLGA的比例可以为约80%:20%至约40%:60%。PEG或mePEG与PLGA的比例可以为约70%:30%至约40%:60%。PEG或mePEG与PLGA的比例可以为约80%:20%至约50%:50%。PEG或mePEG与PLGA的比例可以为约60%:40%至约40%:60%。PEG或mePEG与PLGA的比例可以为约60%:40%至约50%:50%。

[0060] 低分子量生物相容性二醇可以是PEG 300。低分子量生物相容性二醇可以是PEG 600。低分子量生物相容性二醇可以是PEG 900。

[0061] 二嵌段共聚物可以为总的糊剂聚合物的13%-26%，其中二嵌段共聚物代替疏水性水不溶性聚合物。二嵌段共聚物可以为总的糊剂聚合物的13%-26%。二嵌段共聚物可以为总的糊剂聚合物的10%-30%，其中二嵌段共聚物代替疏水性水不溶性聚合物。二嵌段共聚物可以为总的糊剂聚合物的5%-40%，其中二嵌段共聚物代替疏水性水不溶性聚合物。

[0062] 二嵌段共聚物可以具有一种疏水性单体和一种亲水性单体。

[0063] 亲水性单体可以选自：PEG；和MePEG；并且疏水性单体可以选自：PLGA；聚乳酸(PLA)；聚-L-乳酸(PLLA)；和聚己内酯(PCL)。亲水性单体可以选自：PEG；和MePEG；并且疏水性单体可以选自：聚乳酸(PLA)；聚-L-乳酸(PLLA)；和聚己内酯(PCL)。亲水性单体可以选自：PEG；和MePEG；并且疏水性单体可以选自：PLGA；聚乳酸(PLA)；和聚-L-乳酸(PLLA)。亲水性单体可以是MePEG；疏水性单体可以是PLGA。亲水性单体可以是PEG；并且疏水性单体可以是PLLA。亲水性单体可以是PEG；疏水性单体可以是PLGA。二嵌段共聚物可以是两亲性的。二嵌段共聚物可以是PLLA-mePEG。二嵌段共聚物可以是PLLA-PEG。二嵌段共聚物可以是PLA-mePEG。二嵌段共聚物可以是PLA-PEG。

[0064] 所述一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或所述盐的溶剂化物可以选自以下类别中的一种或多种：抗癌药物；抗炎剂；抗菌剂；抗纤维化剂；止痛剂。一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或所述盐的溶剂化物可以是疏水性的。一种或多种药物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或所述盐的溶剂化物可以是亲水性的。

[0065] 抗癌药物可以选自以下的一种或多种：放线菌素；全反式视黄酸；阿扎胞苷；硫唑嘌呤；博来霉素；硼替佐米；卡铂；卡培他滨；顺铂；苯丁酸氮芥；环磷酰胺；阿糖胞苷；柔红霉素；多西他赛；去氧氟尿苷；多柔比星；表柔比星；埃博霉素；依托泊苷；氟尿嘧啶；吉西他滨；羟基脲；伊达比星；伊马替尼；伊立替康；氮芥；巯基嘌呤；甲氨蝶呤；米托蒽醌；奥沙利铂；紫杉醇；培美曲塞；替尼泊苷；硫鸟嘌呤；托泊替康；戊柔比星；维罗非尼；长春碱；长春新碱；长春地辛；和长春瑞滨。

[0066] 麻醉药物可以是选自以下的一种或多种的局部麻醉剂：普鲁卡因；苯佐卡因；氯普鲁卡因；可卡因；环甲卡因；地美卡因/拉罗卡因；哌罗卡因；丙氧卡因；普鲁卡因/奴佛卡因；丙美卡因；丁卡因/地卡因；阿替卡因；布比卡因；辛可卡因/地布卡因；依替卡因；左布比卡因；利多卡因/利诺卡因/赛罗卡因；卡波卡因；丙胺卡因；罗哌卡因；和美索卡因。麻醉药物可以是选自以下的一种或多种的局部麻醉剂：普鲁卡因；苯佐卡因；氯普鲁卡因；环甲卡因；地美卡因；哌罗卡因；丙氧卡因；普鲁卡因；丙美卡因；丁卡因；阿替卡因；布比卡因；辛可卡因；依替卡因；左布比卡因；利多卡因；卡波卡因；丙胺卡因；罗哌卡因；和美索卡因。麻醉药物可以是利多卡因。

[0067] 附图的简要说明

- [0068] 图1显示了具有不同重量比的PLGA、PEG和二嵌段共聚物的聚合物糊剂的粘度。
- [0069] 图2显示了PEG 300<sup>TM</sup>从几种聚合物糊剂混合物中的释放。
- [0070] 图3显示了4%的多西他赛、4%的比卡鲁胺和10%的VPC-27 (A) 和4%的VPC-27 (B) 从PEG:PLGA (50:50) 聚合物糊剂中的释放。
- [0071] 图4显示了多西他赛 (A)、比卡鲁胺 (B) 和VPC-27 (C) 从PEG:PLGA:二嵌段聚合物糊剂 (57:37:13或50:24:26) 中的释放。
- [0072] 图5显示了0.25%的多西他赛、4%的比卡鲁胺和4%的VPC-27从PEG:PLGA:二嵌段聚合物糊剂 (57:37:13w/w%) 中的释放。
- [0073] 图6显示了改变PLGA:二嵌段之比 (A) 43%:7%、(B) 37%:13%、(C) 31%:19%、(D) 25%:25%对多西他赛 (0.5%)、比卡鲁胺 (4%) 和VPC-27 (4%) 从PEG:PLGA:二嵌段糊剂中的释放速率的影响。
- [0074] 图7显示了多西他赛 (A)、比卡鲁胺 (B) 和VPC-27 (C) 从PEG:PLGA聚合物糊剂 (63:37或76:24) 中的释放。
- [0075] 图8显示了多西他赛 (1%)、比卡鲁胺 (4%) 和VPC-27 (4%) 从PEG:PLGA聚合物糊剂 (50:50 (A) 或55:45 (B) 或60:40 (C)) 中的释放。
- [0076] 图9显示了雷帕霉素 (1%)、多西他赛 (1%) 和VPC-27 (4%) 从PEG:PLGA:二嵌段聚合物糊剂 (50:37:13w/w%) 中的释放。
- [0077] 图10显示了头孢氨苄 (A) 2% 和 (B) 4%、6%、8% 和10% 从PEG:PLGA:二嵌段聚合物糊剂 (50:37:13w/w%) 中的释放。
- [0078] 图11显示了利多卡因从各种形状的糊剂 (圆柱体、新月体和半球 (A)) 中的释放, 以及利多卡因在不同的利多卡因浓度 (2%、4%、6%、8% 和10% (B)) 下从PEG:PLGA:二嵌段聚合物糊剂 (50:37:13w/w%) 中的释放。
- [0079] 图12显示了1%多西他赛 (A)、4%恩杂鲁胺 (B) 或4%VPC-27 (C) 从PEG:PLGA:二嵌段聚合物糊剂 (63:37w/w%或50:37:13w/w%) 中的释放。
- [0080] 图13显示了多西他赛、比卡鲁胺或VPC-27通过二嵌段共聚物 (分子量3333、PLLA 40%、MePEG 2000 60%) 的溶解。
- [0081] 图14显示了利多卡因 (10%) 和去羟米松 (1%) 从PEG:PLGA:二嵌段聚合物糊剂 (50:37:13w/w%) 中的释放。
- [0082] 图15显示了利多卡因 (8%) 从PEG:PLGA糊剂 (50:50、55:45和60:40) 中的释放。
- [0083] 图16显示舒尼替尼 (1%) 从PEG:PLGA:二嵌段聚合物糊剂 (50:37:13w/w%) 中的释放。
- [0084] 图17显示了坦索罗辛 (2%) 从PEG:PLGA:二嵌段聚合物糊剂 (50:37:13w/w%) 中的释放。
- [0085] 图18显示了利多卡因 (8%)、头孢氨苄 (2%) 和布洛芬 (5%) 从PEG:PLGA:二嵌段聚合物糊剂 (50:37:13w/w%) 中的释放。
- [0086] 图19显示了载药 (即多西他赛 (1%)、比卡鲁胺 (1%) 和VPC-27 (4%)) PEG:PLGA:二嵌段聚合物糊剂 (50:37:13w/w%) 与对照糊剂 (即无药物) 对小鼠血清PSA (A) 和绝对肿瘤大小 (B) 的影响, 其作为小鼠中的人前列腺癌肿瘤 (ST-PC3) 的代表。研究测定多西他赛的不同浓度的作用。

[0087] 图20显示了不同量的多西他赛(即,0%、0.25%、0.5%和1%)载药(即,比卡鲁胺(4%)和VPC-27(4%)PEG:PLGA:二嵌段聚合物糊剂(50:37:13w/w%)对小鼠血清PSA(A)和绝对肿瘤大小(B)的影响,其作为小鼠中的人前列腺癌肿瘤的代表。

[0088] 图21显示了在瘤内注射载药糊剂(1%多西他赛和4%比卡鲁胺;1%多西他赛、4%比卡鲁胺和4%VPC-27;1%多西他赛;和1%多西他赛和4%VPC-27)后,血清PSA浓度(A)和肿瘤体积( $\text{cm}^3$ )(B)。

[0089] 图22显示了以不同剂量的利多卡因糊剂(即23mg/kg;29mg/kg;36mg/kg;40mg/kg和45mg/kg)在大鼠中皮下局部注射利多卡因糊剂(在PEG/PLGA 50/50中)后,利多卡因的全身吸收,作为随时间观察到的血清浓度的量度(A)和作为半对数图(B)。

[0090] 图23显示了含有溶胀剂(即,2%透明质酸钠(SH))和可变量的二嵌段共聚物(即,10%、20%、30%和40%)的糊剂与无SH和无二嵌段的糊剂相比的吸水率。

[0091] 图24显示了5%吉西他滨从含有(即,2%透明质酸钠(SH))和不含有溶胀剂以及含有和不含二嵌段共聚物的糊剂中的释放。糊剂具有高的PEG 300<sup>TM</sup>含量(即,53%、58%和76%)。

[0092] 图25显示了将5%吉西他滨糊剂注射到猪肾盂(A)中后的尿排泄,以及将5%吉西他滨糊剂(68%PEG:30%PLGA)注射到猪肾盂(B)中后的血清吉西他滨浓度,以显示含有溶胀剂(2%SH)的吉西他滨糊剂在三只猪(使用5F输尿管导管将1.5mL的5%吉西他滨糊剂施用到肾盂中)中的全身吸收。

[0093] 发明的详细说明

[0094] 在本发明的实施方案中,疏水性水不溶性聚合物用于控制生物相容性聚合物糊剂的稠度和随后的各种药物从糊剂中的释放。

[0095] 比浓对数粘度(IV)是用于测量分子大小的粘度法。IV是基于聚合物溶液通过窄毛细管的流动时间相对于纯溶剂通过该毛细管的流动时间。IV的单位通常被报告为分升/克(dL/g)。IV获得简单且廉价且可重现。凝胶渗透色谱法(GPC)可用于测量分子大小的色谱方法。分子大小可以表示为从用标准聚合物(例如,在氯仿中的聚苯乙烯标准品)校准获得的以道尔顿表示的分子量(MW)。苯乙烯的分子量为104道尔顿,并且已知的聚苯乙烯的标准品容易获得。通过GPC获得的MWs是非常的方法依赖性的并且在实验室之间不太可重复。或者,可以通过尺寸排阻色谱法(SEC)、高温凝胶渗透色谱法(HT-GPC)或质谱法(MALDI TOF-MS)测量分子量。

[0096] 疏水性水不溶性聚合物可以是聚酯。疏水性水不溶性聚合物可以是聚乳酸-共-乙醇酸(PLGA),其中LA:GA的比率等于或低于75:25。LA:GA的比率可以是约50:50。Durect Corporation<sup>TM</sup>提供了在这些实验中使用的PLGA,对于它们的50:50和65:35LA:GA聚合物,绘制了在六氟异丙醇(HFIP)中的比浓对数粘度(IV)(dL/g)相对于分子量(道尔顿)的图。类似地,当Durect<sup>TM</sup>计算75:25PLGA和85:15PLGA的以dL/g表示的IV值时,使用氯仿作为溶剂。IV与以道尔顿表示的分子量之间的关系是不同的,这取决于LA:GA的比率。如本文所述,0.15-0.25dL/g的比浓对数粘度是任选的范围,但是在0.25-0.5dL/g范围内的IV也是合适的。或者,该范围可以为约0.15dL/g至约0.5dL/g。

[0097] 使用范围为0.15-0.25dL/g的50:50PLGA近似相当于约4,300道尔顿至约6,700道尔顿,以及0.25-0.5dL/g的范围近似相当于约6,700道尔顿至约26,600道尔顿的范围。使用

范围为0.15-0.25dL/g的65:35PLGA近似相当于约6,500道尔顿至约14,200道尔顿,以及0.25-0.5dL/g的范围近似相当于约14,200道尔顿至约39,000道尔顿的范围。对于50:50PLGA,0.15-0.5dL/g的较宽范围相当于约4,300道尔顿至约26,600道尔顿,对于65:35PLGA,相当于约6,500道尔顿至约39,000道尔顿。因此,PLGA的道尔顿范围可以是在4,300和约39,000之间的任何范围。或者,如果使用75:25,PLGA的道尔顿范围可以是在4,300和约40,000或更高(即,高达56,500道尔顿的分子量)之间的任何范围。对于50:50、65:35和75:25LA:GA聚合物,0.5g/dL的IV大约对应于26,600、39,000和56,500的分子量。如所测试的,具有0.25dL/g的IV的Durect™50:50是约6,700道尔顿,具有0.47dL/g的IV的Durect™75:25是约55,000道尔顿,以及具有0.55dL/g至0.75dL/g的IV的Durect™85:15是在约76,000道尔顿至约117,000道尔顿的范围内。

[0098] 由Durect Corporation™提供的IV与道尔顿的计算如下(对于LA:GA的每个比率)。对于50:50,0.25dL/g的IV为约6,700道尔顿,0.35dL/g的IV为约12,900道尔顿,0.45dL/g的IV为约21,100道尔顿,0.55dL/g的IV为约31,100道尔顿,0.65dL/g的IV为约43,500道尔顿。对于65:35,0.15dL/g的IV为约6,500道尔顿,0.25dL/g的IV为约14,200道尔顿,0.35dL/g的IV为约23,700道尔顿,0.45dL/g的IV为约34,600道尔顿,0.55dL/g的IV为约47,000道尔顿,0.65dL/g的IV为约60,500道尔顿。对于75:25,0.15dL/g的IV为约11,200道尔顿,0.25/0.3dL/g的IV为约23,800道尔顿,0.35/0.4dL/g的IV为约39,000道尔顿,0.45/0.5dL/g的IV为约56,500道尔顿,0.55/0.6dL/g的IV为约76,000道尔顿。

[0099] 特别令人感兴趣的是LA:GA的比率为50:50且IV为0.15dL/g至0.25dL/g(即,分子量为4,300道尔顿至6,700道尔顿)的PLGA糊剂。然而,LA:GA的比率为50:50且IV为0.25dL/g至0.5dL/g(即,分子量为约6,700道尔顿至约26,600道尔顿)的PLGA糊也是有用的。

[0100] PLGA聚合物分子量可以被报告为比浓对数粘度(IV))可以是IV=0.15-0.5dL/g。PLGA聚合物IV可以是<0.3dL/g。PLGA聚合物密度可以为0.15-0.25dL/g。可以使用温和和加热使具有50:50比率的LA:GA且比浓对数粘度低于0.3dL/g的低分子量形式的PLGA与低分子量生物相容性二醇完全混溶,以在室温下形成粘性糊剂或流体糊剂。对于高粘度糊剂,具有高达0.5dL/g的比浓对数粘度的50:50比率的PLGA材料可以与聚乙二醇(PEG)一起使用。在这些应用中可以使用分子量低于1450的PEG或mePEG。低分子量生物相容性二醇可具有约76至约1450的分子量。PEG或mePEG可具有300至1450的平均分子量。

[0101] 低分子量生物相容性二醇可用于将PLGA流化成糊剂并固定成植入物。低分子量生物相容性二醇的实例可以包括PEG、mePEG和丙二醇。基于PEG的二醇(即mePEG或PEG)可具有至多1450的分子量。或者,基于PEG的赋形剂可具有≤900的分子量。在另一个替代方案中,基于PEG的赋形剂可具有约300的分子量。PEG 300™是生物相容的并且通过肾脏直接清除而不需要肝脏或其它降解。

[0102] PLGA:PEG糊剂可以装载有多种药物并且允许在大约1-2个月的时间段内控制释放所装载的药物。低分子量二嵌段共聚物也可以在没有相分离的情况下任选地掺入到PLGA:PEG组合物中,而总组合物的粘度仅有微小变化。二嵌段共聚物的存在可以允许进一步控制(加速)药物从聚合物基质中释放,从而释放缓慢的某些药物可以更快速地被释放。

[0103] 二嵌段共聚物可以由两种不同类型的单体组成。单体可以是疏水性的。单体可以是亲水性的。二嵌段共聚物可以具有一种疏水性单体和一种亲水性单体。二嵌段共聚物可

以是两亲性的。亲水性单体例如可以是PEG或MePEG。疏水性单体例如可以是PLGA、PLA、PLLA或PCL。下面的表1提供了制备并测试以确定它们的特征和有用特征的组合物的范围。

[0104] 表1提供了所测试的各种聚合物制剂的实例。

[0105]

| PLGA IV 或<br>替代物 | %  | 乙二醇                      | %  | 任选的<br>二嵌段<br>共聚物 | %  | 注射时<br>的形式 | 注射能力<br>(针号/力)  | 在水中开始<br>固化时间 |
|------------------|----|--------------------------|----|-------------------|----|------------|-----------------|---------------|
| 0.15-0.25        | 25 | PEG<br>300 <sup>TM</sup> | 75 |                   |    | 流体糊<br>状物  | 23 规格/容<br>易    | 1 分钟          |
| 0.15-0.25        | 37 | PEG<br>300 <sup>TM</sup> | 63 |                   |    | 糊状物        | 22 规格/容<br>易    | 1 分钟          |
| 0.15-0.25        | 50 | PEG<br>300 <sup>TM</sup> | 50 |                   |    | 糊状物        | 22 规格/中<br>等    | 1 分钟          |
| 0.15-0.25        | 24 | PEG<br>300 <sup>TM</sup> | 50 | 二嵌段               | 26 | 糊状物        | 22 规格/中<br>等    | 1-2 分钟        |
| 0.15-0.25        | 37 | PEG<br>300 <sup>TM</sup> | 50 | 二嵌段               | 13 | 糊状物        | 22 规格/容<br>易-中等 | 1-2 分钟        |
| 0.15-0.25        | 40 | PEG<br>750 <sup>TM</sup> | 60 |                   |    | 糊状物        | 22 规格/中<br>等    | 1-2 分钟        |
| 0.15-0.25        | 40 | PEG<br>900 <sup>TM</sup> | 60 |                   |    | 糊状物        | 22 规格/困<br>难    | 3-5 分钟        |
| 0.15-0.25        | 30 | PEG                      | 70 |                   |    | 蜡/糊        | 16 规格/困         | 1 分钟          |

[0106]

|  |    |                            |    |  |  |                  |                         |                |
|--|----|----------------------------|----|--|--|------------------|-------------------------|----------------|
|  |    | 1450 <sup>TM</sup>         |    |  |  | 状物               | 难/需要<br>37°C            |                |
| 0.15-0.25  | 40 | 甲氧基<br>PEG 750             | 60 |  |  | 糊状物              | 22 规格/中<br>等            | 1-2 分钟         |
| 0.15-0.25  | 50 | 丙二醇                        | 50 |  |  | 非常粘<br>稠的糊<br>状物 | 16 规格/困<br>难            | 1 小时           |
| 0.25-0.50  | 35 | PEG<br>300 <sup>TM</sup>   | 65 |  |  | 中等粘<br>稠的糊<br>状物 | 18 规格/e<br>16 规格/容<br>易 | 5 分钟           |
| 0.47-0.55*   | 50 | PEG<br>300 <sup>TM</sup>   | 50 |  |  | 非常粘<br>稠的糊<br>状物 | 16 规格/困<br>难            | 1 小时           |
| 0.47-0.55*   | 40 | PEG<br>300 <sup>TM</sup>   | 60 |  |  | 粘稠的<br>糊状物       | 16 规格<br>容易             | 0.5-1 小时       |
| 0.47-0.55*   | 30 | PEG<br>300 <sup>TM</sup>   | 70 |  |  | 糊状物              | 16 规格<br>容易             | 3-5 分钟         |
| 0.47-0.55*   | 20 | PEG<br>300 <sup>TM</sup>   | 80 |  |  | 液体糊<br>状物        | 16 规格/非<br>常 容易         | 1 分钟, 但溶<br>解掉 |
| * 所述 PLGA 不来自于 Durect <sup>TM</sup> 并且这些 PLGA 的 IV 值是根据 LA:GA 的比率为<br>75:25 来估算。 |    |                            |    |  |  |                  |                         |                |
| <b>更粘性的注射剂（需要注射压力-注射前呈蜡状，延迟固化时间）</b>   |    |                            |    |  |  |                  |                         |                |
| 0.25-0.50  | 35 | 丙二醇                        | 65 |  |  | 几乎固<br>体/糊<br>状物 | 16 规格/极<br>限力           | 1-2 小时         |
| 0.15-0.25  | 50 | 普朗尼克<br>L101 <sup>TM</sup> | 50 |  |  | 非常粘<br>稠的糊<br>状物 | 16 规格/困<br>难            | 1 小时           |
| PLLA 2K  | 40 | PEG<br>300 <sup>TM</sup>   | 60 |  |  | 蜡                | 16 规格/极<br>限            | 5 分钟           |



|        |                    |    |             |    |  |                 |          |                        |
|--------|--------------------|----|-------------|----|--|-----------------|----------|------------------------|
| [0107] | PCLdiol<br>1250    | 60 | PEG<br>300™ | 40 |  | 蜡               | 18 规格/困难 | 2 分钟固化<br>成非常硬的<br>植入物 |
|        | 不能使用普通规格的针和合理的力度注射 |    |             |    |  |                 |          |                        |
|        | 0.55-0.75          | 20 | PEG<br>300™ | 80 |  | 不均匀<br>的糊状<br>物 | 不可注射     | n/a                    |
|        | 0.55-0.75          | 30 | PEG<br>300™ | 70 |  | 不均匀<br>的糊状<br>物 | 不可注射     | n/a                    |
|        | 0.55-0.75          | 40 | PEG<br>300™ | 60 |  | 不均匀<br>的糊状<br>物 | 不可注射     | n/a                    |
|        | 0.55-0.75          | 50 | PEG<br>300™ | 50 |  | 不均匀<br>的糊状<br>物 | 不可注射     | n/a                    |

[0108] 本文所述的药物递送组合物可以以各种“糊剂”形式存在。糊剂形式的实例可包括液体糊剂/糊剂或蜡状糊剂,这取决于所用的聚合物,所用的聚合物的量和温度。

[0109] 本文所述的药物递送组合物可以在几个小时或几个月内释放一种或多种药物,这取决于需要。本文所述的组合物可用于向个体局部递送一种或多种药物。可以使用这些组合物递送的药物的实例不受限制,并且可以包括抗癌药物、抗炎剂、抗细菌剂、抗纤维化剂、止痛剂。可用于本发明组合物的抗癌药物的实例包括多西他赛、紫杉醇、丝裂霉素、顺铂、依托泊苷长春花药物、多柔比星药物、雷帕霉素、喜树碱、吉西他滨、非那雄胺(或其它细胞毒素);比卡鲁胺、恩杂鲁胺、VPC-27、他莫昔芬、舒尼替尼、厄洛替尼。抗癌生物剂也可用于制剂中,例如基于抗体的疗法,例如赫赛汀、阿瓦斯汀、爱必妥或放射性标记的抗体或靶向放射疗法,例如PSMA-放射性配体。抗炎剂可包括非甾体类药物如布洛芬,甾体类如泼尼松。局部镇痛药物或局部麻醉药物可以包括例如以下的一种或多种:普鲁卡因;苯佐卡因;氯普鲁卡因;可卡因;环甲卡因;地美卡因/拉罗卡因;哌罗卡因;丙氧卡因;普鲁卡因/奴佛卡因;丙美卡因;丁卡因/地卡因;阿替卡因;布比卡因;辛可卡因/地布卡因;依替卡因;左布比卡因;利多卡因/利诺卡因/赛罗卡因;卡波卡因;丙胺卡因;罗哌卡因;和美索卡因。抗生素药物可以包括青霉素、头孢氨苄、庆大霉素、环丙沙星、克林霉素,呋喃妥因等。药物可以是疏水性的或者可以是亲水性的。具体的药物可以选自以下的一种或多种:多西他赛;VPC-27;比卡鲁胺;头孢氨苄(A);舒尼替尼;坦索罗辛;去羟米松;吉西他滨;雷帕霉素;和布洛芬。

[0110] 疏水性药物能够以强亲和性结合疏水性水不溶性聚合物(例如,PLGA),允许从植入物中缓慢解离和控制释放。这类药物倾向于(至少部分地)溶解在糊剂混合物中。可将亲水性药物掺合到糊剂中,但因为基质在水性环境中部分水合,所以这些药物可快速地从植

入物中溶出。在一些情况下,这可能是合乎需要的,例如当抗菌药物可包含在糊剂中以治疗局部感染时,并且优选的是所有药物在7天内从糊剂中清除以适合抗菌药物治疗方案。

[0111] 可以制备药物递送组合物并用于治疗或预防多种疾病或病况。可以治疗的疾病或病况的实例可以例如包括癌症、疼痛、炎性病况、纤维化病况、良性肿瘤(包括良性前列腺增生)和感染。

[0112] 局部麻醉剂通常分为两类:氨基酰胺和氨基酯。大多数局部麻醉剂具有后缀“-卡因”。氨基酯组中的局部麻醉剂可以选自以下的一种或多种:普鲁卡因;苯佐卡因;氯普鲁卡因;可卡因;环甲卡因;地美卡因/拉罗卡因;哌罗卡因;丙氧卡因;普鲁卡因/奴佛卡因;丙美卡因和丁卡因/地卡因。氨基酰胺组中的局部麻醉剂可以选自以下的一种或多种:阿替卡因;布比卡因;辛可卡因/地布卡因;依替卡因;左布比卡因;利多卡因/利诺卡因/赛罗卡因;卡波卡因;丙胺卡因;罗哌卡因;和美索卡因。局部麻醉剂也可以联合使用(例如,利多卡因/丙胺卡因或利多卡因/丁卡因)。

[0113] 此外,用于注射的局部麻醉剂可以与血管收缩剂混合以增加停留时间,并且当与血管收缩剂组合使用时,局部麻醉剂的最大剂量可以更高(例如,盐酸丙胺卡因和肾上腺素;利多卡因、布比卡因和肾上腺素;利多卡因和肾上腺素;或阿替卡因和肾上腺素)。

[0114] 可以在本文所述的组合物中使用的抗癌药物可以被分类为烷化剂(双官能和单官能)、蒽环类、细胞骨架破坏剂、埃博霉素、拓扑异构酶抑制剂(I和II)、激酶抑制剂、核苷酸类似物和前体类似物、肽抗生素、基于铂的药剂、长春花生物碱和类维生素A。烷化剂可以是双官能烷化剂(例如,环磷酰胺、氮芥、苯丁酸氮芥和美法仑)或单官能烷化剂(例如,达卡巴嗪(DTIC)、亚硝基脲和替莫唑胺)。蒽环类的实例是柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、米托蒽醌和戊柔比星。细胞骨架破坏剂或紫杉烷类是紫杉醇、多西他赛、白蛋白结合型紫杉醇和泰索帝。埃博霉素可以是埃博霉素或相关类似物。组蛋白脱乙酰酶抑制剂可以是伏立诺他或罗米地辛。拓扑异构酶I的抑制剂可以包括伊立替康和托泊替康。拓扑异构酶II的抑制剂可包括依托泊苷、替尼泊苷或他氟泊苷。激酶抑制剂可选自硼替佐米、埃罗替尼、吉非替尼、伊马替尼、维罗非尼或维莫德吉。核苷酸类似物和前体类似物可以选自阿扎胞苷、硫唑嘌呤、卡培他滨、阿糖胞苷、去氧氟尿苷、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、巯基嘌呤、甲氨蝶呤或硫鸟嘌呤/硫鸟嘌呤。肽类抗生素如博来霉素或放线菌素。基于铂的药剂可以选自卡铂。顺铂或奥沙利铂。类维生素A可以是维甲酸、阿里维甲酸或蓓萨罗丁。长春花生物碱和衍生物可以选自长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨。

[0115] 可与本文所述的组合物一起使用的抗癌药物可以选自以下的一种或多种:放线菌素;全反式视黄酸;阿扎胞苷;硫唑嘌呤;博来霉素;硼替佐米;卡铂;卡培他滨;顺铂;苯丁酸氮芥;环磷酰胺;阿糖胞苷;柔红霉素;多西他赛;去氧氟尿苷;多柔比星;表柔比星;埃博霉素;依托泊苷;氟尿嘧啶;吉西他滨;羟基脲;伊达比星;伊马替尼;伊立替康;氮芥;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;米托蒽醌;奥沙利铂;紫杉醇;培美曲塞;替尼泊苷;硫鸟嘌呤;托泊替康;戊柔比星;维罗非尼;长春碱;长春新碱;长春地辛;和长春瑞滨。或者,抗癌药物可以是生物剂,并且可以选自赫赛汀(曲妥珠单抗)、Ado-曲妥珠单抗、拉帕替尼、来那替尼、帕妥珠单抗、阿瓦斯汀、爱必妥或放射性标记的抗体或靶向放射疗法如PSMA-放射性配体。抗癌药物可以是雄激素受体、雌激素受体、表皮生长因子受体(EGFR)拮抗剂或酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。抗血管生成剂可选自阿瓦斯汀、表皮生长因子受体(EGFR)拮抗剂或酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。

免疫调节剂,例如卡介苗(BCG)。

[0116] 本文所用的“药物”是指任何治疗部分,其包括小分子和生物剂(例如蛋白质、肽、核酸)。此外,生物剂旨在包括抗体和抗原。如本文所用,术语药物在某些实施方案中可包括任何治疗部分,或治疗部分的子集。例如,但不限于一种或多种潜在重叠的子集和一种或多种药物,如下:疏水性药物,亲水性药物;癌症治疗药物;局部麻醉药物;抗生素药物;抗病毒药物;抗炎药物;镇痛药物;抗纤维化药物;或可得益于局部和/或持续释放的任何药物。

[0117] 如本文所用,“抗体”是属于免疫球蛋白超家族的多肽。特别地,“抗体”包括免疫球蛋白分子或免疫球蛋白分子的免疫活性片段(即,含有抗原结合位点的分子)、免疫球蛋白重链( $(\alpha)$ 、 $(\mu)$ 、 $(\delta)$ 或 $(\epsilon)$ )或其可变结构域(VH域)、免疫球蛋白轻链( $(\kappa)$ 或 $(\lambda)$ )或其可变结构域(VL域),或编码免疫球蛋白分子或免疫球蛋白分子的免疫活性片段的多核苷酸。抗体包括单链抗体(例如,免疫球蛋白轻链或免疫球蛋白重链)、单结构域抗体、抗体可变片段(Fv)、单链可变片段(scFv)、scFv-拉链、scFv-Fc、二硫键连接的Fv(sdFv)、Fab片段(例如,CLVL或CHVH)、F(ab')片段、单克隆抗体、多克隆抗体。本文所用的“抗原”是指任何表位结合片段和编码上述任何一种的多核苷酸(DNA或RNA)。

[0118] 如本文所用,“糊剂”是本文所述的任何组合物,其具有固体和液体的特性,这取决于所施加的负载和温度。具体地,在室温下糊剂的粘度可以在约0.1帕秒至约200帕秒(Pa·s)的范围内的任何值,并且可以通过本领域技术人员已知的许多方法测量。许多类型的粘度计和流变仪是本领域已知的。例如,锥板流变仪(即,Anton Paar<sup>TM</sup>,MCR 502)。

[0119] 本文所用的“溶胀剂”是指包括任何生物相容剂,一旦将掺入了溶胀剂的糊剂置于水性环境中,该生物相容剂将增加本文所述的糊剂的体积。溶胀剂可选自:透明质酸的盐(例如透明质酸钠);纤维素衍生物(例如,羧甲基纤维素);或聚丙烯酸衍生物(例如卡波姆)。溶胀剂可有利地被批准用于可注射组合物中。还具有不干扰糊剂的可注射性的溶胀剂(例如,不太颗粒状的、不沉淀并且容易再次分散)也将是有益的。如果溶胀剂能够提供合适的溶胀量而不减少本文所述的糊剂的聚合物的总%(即,是整体糊剂的小百分比),则也可能是有利的。此外,表现出高溶胀率和快速溶胀特性(例如,在注射的数分钟内溶胀)的溶胀剂将是有益的。

[0120] 方法

[0121] 糊剂制备

[0122] 通过称量聚合物到玻璃小瓶中并在60℃下搅拌来制备糊剂。聚合物形成均匀的熔体。如果要加入药物,则在聚合物糊剂制备之后加入药物。在与药物混合之前,糊剂聚合物(即,疏水性水不溶性聚合物;低分子量生物相容性二醇;并且,如果使用的话,二嵌段共聚物和/或溶胀剂)的值被制备为占100%的总%。当加入药物时,与之相关的%是具有药物的总组合物的百分比,并且“药物前糊剂”组分%是基于在加入药物之前它们的比例。例如,4%是指4g药物在100g糊剂中。使用水磨法或研钵和研杵掺入药物。

[0123] 糊剂的可注射性将取决于许多参数(即,针号、针长度、体积、组织背压、施用糊剂的人的力度)。通常优选的是,使用14号针将糊剂容易地向上抽入注射器中,并且使用18号或甚至更小的针以小量的额外压力将糊剂容易地注射入组织区域中。然而,对于特定的用途并取决于针的规格,具有更粘的糊剂(即,更难以注射)也可能是理想的。

[0124] 粘度测量

[0125] 使用锥板流变仪 (Anton Paar<sup>TM</sup>, MCR 502) 进行粘度测量, 并记录为在恒定温度下的剪切速率的函数。

[0126] 含溶胀剂的糊剂吸收水

[0127] 通过使用研钵和研杵将增加量的基础糊剂 (PEG:PLGA) 掺入到溶胀剂 (透明质酸钠) 中来制备含有溶胀剂的糊剂。在滤膜 (0.45 μm) 上称量每种糊剂制剂的约 20mg 糊剂样品 (n=3), 并在 37°C 下在水中浸泡之后反复称量。对于每个时间点, 使用真空泵小心地除去过量的水。

[0128] 体外药物释放测定

[0129] 可以将载药糊剂等分用于体外释放研究。将糊剂 (50-100mg) 沉积在试管的底部并加入释放介质 (5-10mL, 漏槽条件)。释放介质是磷酸盐缓冲盐水 (PBS, 10mM, pH7.4) 或含有 1% 白蛋白的 PBS。将试管保持在 37°C 培养箱中直至研究结束。通过更换完整的释放介质 (上清液) 在适当的时间点取释放样品, 并使用具有紫外 (UV) 检测的反相高效液相色谱法 (RP-HPLC-UV) 分析其总药物。

[0130] 表1.RP-HPLC中的色谱参数

| 参数        | 说明   |
|-----------|--|
| HPLC      | Waters (1525 二进制 HPLC 泵, 2489 UV/可见光检测器, 717 plus 自动进样器) |
| 检测器       | UV/可见光   |
| [0131] 流速 | 1 mL/min   |
| 柱         | C-18, Nova-Pak, 4 μm, 3.9 x 150 mm                       |
| 柱温        | 环境温度, 无温度控制  |
| 注射体积      | 20 μL  |
| 洗脱        | 等度的  |

[0132] 表2. 针对研究的药物的流动相、保留时间和UV检测波长

| 药物                   | 流动相组成<br>(v/v)                          | 保留时间<br>(min) | UV 检测<br>波长<br>(nm) |
|----------------------|---|---------------|---------------------|
| [0133] 比卡鲁胺/<br>恩杂鲁胺 | 30/30/40<br>乙腈/甲醇/水<br>(用冰醋酸调节至 pH 3.4) | 3 min         | 272                 |
| 多西他赛                 | 30/30/40<br>乙腈/甲醇/水                     | 6 min         | 228                 |

|             |  |         |     |
|-------------|--|---------|-----|
|             | (用冰醋酸调节至 pH 3.4)                           |         |     |
| VPC-27      | 300/180/35<br>乙腈/甲醇/水<br>+ 200 $\mu$ L 冰醋酸 | 4.3 min | 244 |
| 雷帕霉素        | 200/175/125<br>乙腈/甲醇/水                     | 2.9 min | 278 |
| 头孢氨苄        | 20/80<br>乙腈/水<br>(用冰醋酸调节至 pH 3.4)          | 5 min   | 254 |
| 利多卡因        | 50/50<br>乙腈/醋酸铵 20 mM<br>(pH 6.4)          | 3.2 min | 220 |
| [0134] 去羟米松 | 50/50<br>乙腈/醋酸铵 20 mM<br>(pH 6.4)          | 2 min   | 244 |
| 舒尼替尼        | 55/45<br>乙腈/醋酸铵 20 mM<br>(pH 6.4)          | 4 min   | 431 |
| 坦索罗辛        | 50/50<br>乙腈/醋酸铵 20 mM<br>(pH 6.4)          | 2.3 min | 220 |
| 布洛芬         | 50/50<br>乙腈/醋酸铵 20 mM<br>(pH 6.4)          | 1.9 min | 220 |
| 吉西他滨        | 3/97<br>甲醇/水<br>(用冰醋酸调节至 pH 3.4)           | 2.3min  | 272 |

[0135] 瘤内糊剂注射

[0136] 无胸腺雄性nu/nu小鼠(未去势的)已在左侧皮下注射有悬浮在Matrigel™中的 $4 \times 10^6$ 个LNCap细胞。通过卡尺测量一旦单个部位肿瘤达到 $150-200\text{mm}^3$ ,就开始治疗分配。使用21号针将载药糊剂(30 $\mu$ L)注射到肿瘤中。随时间测量血清前列腺特异性抗原(PSA)水平并监测肿瘤大小。

[0137] 在另一个实验中,一旦肿瘤达到 $100\text{mm}^3$ 的大小,五至六只动物的组瘤内接受30-40

μL糊剂。在随后的12周内监测肿瘤生长和血清PSA水平。在大鼠中糊剂皮下局部递送。

[0138] 每组中有6只动物的5组大鼠(雄性, Sprague Dawley<sup>TM</sup>)在其侧面皮下接受一次糊剂制剂(0.1mL)注射。糊剂制剂基于PEG 300<sup>TM</sup>和PLGA的50:50混合物。将利多卡因以80mg/g糊剂、100mg/g糊剂、120mg/g糊剂、140mg/g糊剂和160mg/g糊剂掺入糊剂中。每组的相应剂量为23mg利多卡因/kg、29mg利多卡因/kg、36mg利多卡因/kg、40mg利多卡因/kg和45mg利多卡因/kg。

[0139] 注射后在0、0.25、1、4、24、48、168、336、504和672小时从隐静脉采集血液, 历时四周。使用超高效液相色谱串联质谱(UHPLC-MS/MS)测定大鼠血清中的利多卡因浓度。然后使用Phoenix64<sup>TM</sup> (Build 6.3.0.395) WinNonlin 6.3<sup>TM</sup>将非房室分析应用于每个数据集以测定相关的药代动力学参数。

[0140] 糊剂的肾盂注射

[0141] 在放置输尿管导管后, 三只猪接受将1-2mL聚合物糊剂注射到肾盂中。在除去输尿管导管后, 放置导尿管, 并在24小时内以3小时间隔收集尿液。在24小时内从耳静脉采集血液, 并使用超高效液相色谱串联质谱(UHPLC-MS/MS)测定吉西他滨浓度。

## 实施例

[0142] 实施例1. 使用不同比例的PLGA、PEG和二嵌段共聚物制备的聚合物糊的粘度。

[0143] 聚合物糊剂是包含两种或三种组分的生物相容性制剂: 聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、DL-丙交酯(DLLA)(任选的)和甲氧基聚乙二醇(mePEG)的二嵌段共聚物(称为聚(DL-丙交酯)-甲氧基聚乙二醇(PDLLA-mePEG))和分子量为300Da的聚乙二醇(PEG 300<sup>TM</sup>)。药物或药物混合物可以用刮铲通过水磨法掺入糊剂中, 并且糊剂可以通过20G针注射。PLGA包含等量的LA和GA(50:50聚[DL-丙交酯-共-乙交酯]), 并且可以具有1-2个月的降解时间。聚合物药物递送糊剂在37℃下可以是可注射的粘性溶液。在注射到水性组织环境中之后, 糊剂可以转化成蜡状固体, 其可以用作用于所掺入的药物的持续释放平台。

[0144] 使用不同重量比的PLGA(Durect<sup>TM</sup>, Alabama) (IV=0.15-0.25dL/g, LA与GA的比率为50:50)、分子量为300Da的PEG (Polysciences<sup>TM</sup>, USA) 和二嵌段共聚物(内部合成的, MW=3333Da, 包含40% PLLA和60% 甲氧基聚乙二醇(w:w)) 制备聚合物糊剂。二嵌段共聚物可用于调节聚合物糊剂的降解特征曲线和药物的释放特征曲线。二嵌段共聚物由于其两亲性特征可有助于包封疏水性药物。在水溶液中, 二嵌段可自发地将其自身排列在胶束中, 所述胶束可将疏水性药物群集在被亲水性PEG或mePEG链包围的聚(DL乳酸)(PDLLA)核中<sup>53-55</sup>。

[0145] 将组分称量到玻璃小瓶中并在37℃下搅拌过夜以形成均匀混合物。使用锥板流变仪(Anton Paar<sup>TM</sup>, MCR 502)进行粘度测量, 并记录为在恒定温度下的剪切速率。由PEG和PLGA组成的糊剂在低PLGA含量下具有非常低的粘度, 使得在80%PEG下糊剂的粘度小于1Pa·s。图1显示, 对于40%PEG和60%PLGA组合物, 随着PLGA浓度增加, 糊剂粘度非常迅速地上升至超过100Pa·s。图1还显示, 添加二嵌段共聚物代替PLGA显著降低粘度, 使得在13%二嵌段和50%PEG及37%PLGA下, 粘度小于10Pas, 并且使用26%二嵌段甚至进一步降低。

[0146] 实施例2. PEG 300<sup>TM</sup>从聚合物糊剂中的释放

[0147] 如实施例1所述, 由PLGA、PEG和二嵌段共聚物制备聚合物糊剂的七种组合物。对于七种不同的聚合物糊剂中的每一种, 通过以小角度保持每个小瓶, 将8×100mg每个糊剂称

量到 $8 \times 20\text{ml}$ 预先称量的闪烁小瓶的角落中。向每个小瓶中加入 $10\text{ml}$ 水,小瓶仍保持一定角度,使得糊剂仍留在小瓶角落中且同时暴露于水中。10分钟后,各个糊剂的外表面稍微变白,这表明糊剂凝固,然后将小瓶重新定向到垂直位置。该程序防止了在暴露于水湍流时凝固糊剂的过早破坏。将小瓶加盖并置于 $37^\circ\text{C}$ 烘箱中。在不同的时间点,移除小瓶,抽吸出水,并将内容物在 $37^\circ\text{C}$ 培养箱中干燥1小时,然后在室温下真空干燥1天。然后重新称量小瓶以测定从聚合物糊剂中溶解至水中的水溶性聚合物(PEG或二嵌段)的重量损失。图2显示大部分的PEG或二嵌段在2天后释放。释放的%聚合物的值与每种制剂中以%计的所存在的PEG和二嵌段的初始重量近似地匹配。

[0148] 实施例3. 多西他赛、VPC-27和比卡鲁胺从聚合物糊剂中的释放

[0149] 使用实施例1中所述的方法,由PLGA(50:50IV=0.15-0.25dL/g)和PEG 300<sup>TM</sup>的50:50、55:45、60:40重量比组合物、50:37:13比率的PEG:PLGA:二嵌段、或50:24:26比率的PEG:PLGA:二嵌段制备聚合物糊剂。二嵌段共聚物的存在允许更详细地控制药物释放。该二嵌段共聚物先前已被描述为通过形成具有疏水性核的二嵌段胶束来增加疏水性药物的水溶性,所述疏水性核允许药物分配到核中并增加表观溶解度。在糊剂应用中,当水进入糊剂基质时,水溶性二嵌段开始溶解,并且在分子水平上分散的任何药物可以在二嵌段环境中变得“胶束化”以增加药物释放。将药物VPC-27、比卡鲁胺或多西他赛以各种重量比直接加入糊剂中,并通过标准的刮铲水磨技术混合。根据一般方法部分(体外药物释放测定、表1和表2)中的描述研究药物释放。

[0150] 图3显示了VPC-27、多西他赛和比卡鲁胺从50:50(PEG:PLGA)糊剂中的释放。多西他赛(4%w/w)和比卡鲁胺(4%w/w)释放具有类似的曲线,显示在5天内快速突释(10%药物释放),随后在接下来的40天内更缓慢的更持续的释放,其中另外20%的包封药物被释放(图3A)。VPC-27(10%w/w)从糊剂中缓慢释放,在第45天时释放的药物达到总的包封药物的约15%(图3A)。当VPC-27的浓度降低至4%时,多西他赛和比卡鲁胺的释放曲线彼此相似,但总体来说比从含有10%VPC-27的糊剂中释放得略慢。然而,VPC-27的释放速率几乎与使用4%w/w载药量的其它两种药物相同(图3B)。

[0151] 图4显示了多西他赛、比卡鲁胺和VPC-27从50:37:13w/w%或50:24:26w/w%的PEG:PLGA:二嵌段糊剂中的释放。图4A显示了与图3中所示的50:50糊剂混合物(无二嵌段)相比,多西他赛从载有13%和26%二嵌段的糊剂中的释放速率增加。图4A进一步显示在第10天,与图3中所示的从50:50糊剂中释放了低于17%的包封的多西他赛相比,从13%和26%二嵌段糊剂中释放了40%至60%的包封的多西他赛。向PEG:PLGA糊剂中加入二嵌段共聚物对比卡鲁胺(图4B)和VPC-27(图4C)的释放速率具有类似的影响。在第10天,与两种药物从没有二嵌段的50:50糊剂中释放了低于17%相比,两种药物在13%的二嵌段载量下释放了约60%,而对于含有26%二嵌段的糊剂释放了约100%。

[0152] 图5显示了多西他赛(0.25%)、比卡鲁胺(4%)和VPC-27(4%)w/w从PEG:PLGA:二嵌段糊剂(50:37:13w/w%)中的释放。药物释放的特征在于在第一天内的突释和在接下来的35天内缓慢的药物释放。一天后,释放24%多西他赛、8%比卡鲁胺和12%VPC-27,随后在第35天缓慢释放达到32%多西他赛、16%比卡鲁胺和19%VPC-27(图5)。

[0153] 图6显示了改变PLGA:二嵌段比率对多西他赛(0.5%)、比卡鲁胺(4%)和VPC-27(4%)从PEG:PLGA:二嵌段糊剂(50:Y:X w/w%)中的释放速率的影响。二嵌段(X)从7%、

13%、19%变化到25%，PLGA(Y)相应地从43%、37%、31%变化到25%w/w%。

[0154] 图6显示了通过增加二嵌段糊剂含量(7%、13%、19%、25%)和降低PLGA含量,药物释放速率增加。例如,在低的二嵌段浓度下,多西他赛在第1天突释20%,并且在第21天达到34%(图6A);当在高的二嵌段浓度下,多西他赛在第1天突释67%,并且在第21天达到78%(图6D)。对于比卡鲁胺,效果类似地显著,而对于VPC-27,效果更显著(图6)。

[0155] 图7显示了高PEG量如何影响多西他赛(4%)、比卡鲁胺(4%)和VPC-27(4%)从PEG:PLGA糊剂(63:37或76:24)中的释放速率。当PEG与PLGA的比例太高时,糊剂可能是非常流体的,并且由于PLGA过分分散并且不能形成粘性固体而趋向于在体内崩解。多西他赛从高PEG含量的糊剂中迅速释放,在第11天达到40%-50%释放的药物(图7A)。比卡鲁胺和VPC-27都不能从任一高PEG糊剂中迅速释放,但是甚至在28天后释放也是稳定和连续的(图7B和7C)。在第11天时,对于比卡鲁胺和VPC-27,从任一高PEG糊剂制剂中的药物释放均低于22%。

[0156] 图8显示了多西他赛(1%)、比卡鲁胺(4%)和VPC-27(4%)从没有二嵌段的PEG:PLGA糊剂中的更多的释放曲线。用50:50、55:45、60:40PEG:PLGA(w/w%)制备三种糊剂。糊剂保持粘性并且药物的释放随着PEG含量的增加而增加。在第18天,三种药物在50:50糊剂中的释放为约2-5%,在55:45糊剂中的释放为约10%,在60:40糊剂中的释放为10-20%。

[0157] 实施例4. 雷帕霉素从聚合物糊剂中的释放。

[0158] 如一般方法部分中所述,制备含有多西他赛、雷帕霉素和VPC-27(分别为1%、1%和4%w/w)的药物混合物的包含50%PEG300、37%PLGA(IV 0.15,50:50比率)和13%二嵌段共聚物的聚合物糊剂。如前所述进行药物释放实验(体外药物释放测定,表1和表2)。

[0159] 图9显示了多西他赛、雷帕霉素和VPC-27从PEG:PLGA:二嵌段糊剂(50:37:13)中的释放速率。多西他赛以持续的方式释放,在第8天达到几乎45%的药物释放。VPC-27释放良好,在第8天达到几乎20%的释放。雷帕霉素释放非常缓慢,在第8天仅4%的包封药物被释放。

[0160] 实施例5. 头孢氨苄从聚合物糊剂中的释放。

[0161] 如实施例1和实施例3中所述,制备含有2-19%载量的头孢氨苄的包含50%PEG300、37%PLGA(IV 0.15,50:50比率)和13%二嵌段共聚物的聚合物糊剂。对于头孢氨苄,PBS中不包含白蛋白,因为该药物是水溶性的。根据一般方法部分(体外药物释放测定,表1和表2)中的描述,研究药物释放。图10显示头孢氨苄从聚合物糊剂中迅速释放,其中几乎所有药物在1天时从载药糊剂中释放。

[0162] 实施例6. 糊剂几何形状和载药量对利多卡因从聚合物糊剂中的释放的影响。

[0163] 如前所述,混合含有2-10%w/w载量的利多卡因(非HCl形式)的PEG:PLGA:二嵌段糊剂(50:37:13)。为了获得不同的糊剂几何形状,将8%w/w糊剂置于注射器中,并将100mg样品通过18号针挤出到冷的(约20℃)20ml玻璃闪烁小瓶的底部上,所述玻璃闪烁小瓶可以为圆柱体、也可以为倾斜小瓶下角的月牙形,也可以为小瓶底部的中间部分的半球形的“一团(blob)”。冷的温度有助于在该温度下保持非常粘稠的糊剂的形状。非常轻柔地加入10ml冷PBS,并将小瓶放置10分钟,以使糊剂的外表面稍微变白。然后将小瓶置于37℃培养箱中。在专用时间点,除去10ml PBS,并用另外的10ml室温PBS替换。根据一般方法部分中的描述(体外药物释放测定,表1和表2)研究药物释放。



[0164] 在第2天,利多卡因从所有几何形式中释放,爆发阶段在约50%至70%之间(图11A)。在此之后,释放速率减慢,特别是对于半球形状,使得在第7天时,与从新月形和圆柱形分别释放88%和92%相比,该形状已释放约65%的药物。在7至28天内,所有糊剂形状释放少量的利多卡因。使用不同%w/w载量的利多卡因的释放速率是类似的,并示于图11B中。

[0165] 实施例7.多西他赛、VPC-27和恩杂鲁胺从聚合物糊剂中的释放。

[0166] 使用先前描述的方法,由PEG 300<sup>TM</sup>和PLGA (50:50IV=0.15)的63:37组合物或由50:37:13比率的PEG:PLGA:二嵌段制备聚合物糊剂。将药物VPC-27、恩杂鲁胺或多西他赛以各种重量比直接加入糊剂中,并通过标准的刮铲水磨技术混合。根据一般方法部分中的描述(体外药物释放测定,表1和表2),研究药物释放。如图12所示,所有药物从含有二嵌段的糊剂中的释放比从高PEG含量的糊剂中的释放更快。从高PEG含量的PEG:PLGA糊剂(63:37)中,VPC-27缓慢释放而没有任何明显的释放爆发阶段(图12C),但是从含有PEG:PLGA:二嵌段的糊剂(50:37:13)中出现爆发阶段,导致在第50天释放几乎35%的药物(图12C)。多西他赛从两种糊剂中释放良好(在第50天释放约50%)(图12A),恩杂鲁胺在第50天释放约40%的总包封药物(图12B)。

[0167] 实施例8.二嵌段共聚物对药物的增溶作用。

[0168] 将二嵌段共聚物(分子量3333,PLLA 40%,MePEG 2000 60%)以多种量称量到2ml玻璃小瓶中,浓度为0mg/ml至45mg/ml。药物多西他赛、比卡鲁胺和VPC-27以1:9(1份药物,9份二嵌段共聚物)的药物聚合物比例从乙腈储备溶液中加入,并加满至约1ml。所有内容物都在溶液中,将小瓶在氮气下在温和加热下干燥,然后真空干燥过夜。然后将小瓶温热至37℃,并在37℃下加入1ml PBS。将小瓶涡旋以溶解其内容物,然后将内容物在微量离心机中以15000rpm离心,并通过0.2μm过滤器过滤,得到澄清溶液。然后使用在一般方法部分(体外药物释放测定,表1和表2)中描述的RP-HPLC测量每种溶液中每种药物的浓度。如图13所示,药物被二嵌段共聚物有效地增溶。对于VPC-27和多西他赛,药物浓度达到3.5-5mg/ml范围。在20mg/ml的二嵌段浓度以上时,比卡鲁胺没有停留在溶液中,如图13所示。

[0169] 实施例9.利多卡因(10%)和去羟米松(1%)从PEG:PLGA:二嵌段糊剂(50:37:13)中的释放。

[0170] 如实施例7中使用10%的利多卡因和1%的去羟米松制备糊剂。使用如前所述的RP-HPLC测量药物释放(体外药物释放测定,表1和表2)。

[0171] 图14显示利多卡因以与先前观察到的相同方式释放,在第一天内有50%的突释和在第35天达到80%的延长释放。类似地,去羟米松在第1天突释50%,在第35天达到100%释放。可注射的利多卡因糊剂将药物保持在局部注射位置附近并延迟利多卡因的全身吸收。建议的载药量为10%,最大的可注射体积应为向精索中注射3g糊剂,以保持低于300mg的最大单一剂量。当糊剂降解时,利多卡因以持续的方式释放。

[0172] 实施例10.利多卡因从不含二嵌段的各种PEG:PLGA糊剂中的释放。

[0173] 如实施例1所述制备糊剂。图15显示了利多卡因从不含二嵌段的PEG:PLGA糊剂中的释放。用50:50、55:45、60:40PEG:PLGA(w/w%)和8%利多卡因(w/w)制备三种糊剂。在具有较高PEG含量的糊剂中,糊剂保持粘性且药物释放较快。较低的PEG含量略微降低了突释的量,并且在第18天,100%的利多卡因从所有糊剂中释放。

[0174] 实施例11.舒尼替尼从PEG:PLGA:二嵌段聚合物糊剂(50:37:13)中的释放。

[0175] 如实施例7所述制备糊剂,并以1%w/w加入药物舒尼替尼。使用如前所述的RP-HPLC测量药物释放(体外药物释放测定,表1和表2)。舒尼替尼的释放显示在图16中,其特征在第1天的爆发阶段,释放35%,和在第44天达到约55%的延长释放阶段。

[0176] 实施例12:坦索罗辛从PEG:PLGA:二嵌段聚合物糊剂(50:37:13)中的释放。

[0177] 如实施例6所述,将坦索罗辛以2%w/w载入PEG:PLGA:二嵌段聚合物糊剂(50:37:13PEG:PLGA:二嵌段)中。使用如前所述的RP-HPLC测量药物释放(体外药物释放测定,表1和表2)。图17中显示了坦索罗辛的释放,其特征在第1天47%的爆发阶段。释放继续,并在第6天达到70%,以及在第21天达到80%。

[0178] 实施例13:利多卡因(8%)、头孢氨苄(2%)和布洛芬(5%)从PEG:PLGA:二嵌段(50:37:13)聚合物糊剂中的释放。

[0179] 如实施例3中先前所述,将这三种药物载入糊剂中。使用先前提到的一般色谱装置(体外药物释放测定,表1和表2)进行利多卡因、头孢氨苄和布洛芬的HPLC分析。这三种药物的释放显示在图18中。头孢氨苄释放非常快,并在第3天达到其最大值80%。利多卡因和布洛芬的释放是相似的,其特征在第1天突释54%的药物,并且在接下来的10至15天内较慢的药物释放,在第35天达到约70%。

[0180] 实施例14:载药的聚合物糊剂对小鼠前列腺癌生长的影响。

[0181] 如前所述,制备含有多西他赛(1%)、比卡鲁胺(1%)和VPC-27(4%)的PEG:PLGA:二嵌段(50:37:13)聚合物糊剂,并瘤内注射(参见瘤内糊剂注射,图19)。

[0182] 在不同的实验中,用含有单独的多西他赛、比卡鲁胺和多西他赛、多西他赛和VPC-27或所有三种药物的制剂治疗多组小鼠。接受多西他赛和比卡鲁胺或单独的多西他赛的组显示比接受也含有VPC-27的糊剂的组更慢的肿瘤生长和血清PSA水平的延迟增加。

[0183] 实施例16:利多卡因的体内局部释放与血清缺乏。

[0184] 5组大鼠(雄性,Sprague Dawley)(每组6只动物)在其侧面接受皮下注射一次糊剂制剂(0.1mL)。糊剂制剂基于PEG 300<sup>TM</sup>和PLGA的50:50混合物。将利多卡因以80mg/g糊剂、100mg/g糊剂、120mg/g糊剂、140mg/g糊剂和160mg/g糊剂掺入糊剂中。每组的相应剂量为23mg利多卡因/kg、29mg利多卡因/kg、36mg利多卡因/kg、40mg利多卡因/kg和45mg利多卡因/kg。除了160mg/g水平外,利多卡因在所有浓度下溶解以形成澄清糊剂,其中当将糊剂温热至37℃时可见的小晶体溶解。所有制剂在施用前均温热至37℃,并且注射平滑。

[0185] 血清中检测到的全身性利多卡因的浓度非常低(参见图22A和22B)。在所有研究的强度中,每组中的血清中检测到的最大浓度均低于其5μg/mL或5000ng/mL的治疗范围的上限。80mg/g、100mg/g、120mg/g、140mg/g、160mg/g糊剂制剂的最大血清浓度分别为557.26±81.15、578.90±162.59、638.03±190.61、855.98±196.18、1148.88±838.97ng/mL。由于最高剂量水平(160mg/g糊剂或45mg/kg)比使用常规的利多卡因溶液在人中局部施用的利多卡因剂量(4.5mg/kg)高10倍。

[0186] 实施例17:溶胀剂在糊剂中的用途。

[0187] 使用68%PEG 300<sup>TM</sup>、30%PLGA和2%的溶胀剂制备糊剂。试剂包括羧甲基纤维素、卡波姆或透明质酸钠。通过长度为70厘米的5F输尿管导管有效地注射这些糊剂。在水中清楚地观察到溶胀行为。

[0188] 将药物吉西他滨以5%(m/m)掺入含透明质酸钠的糊剂中。将该糊剂通过5F导管注

射到猪的肾盂中。尿中吉西他滨水平最初较高并在5-7小时后趋平(参见图25A)。血清吉西他滨水平非常低,但在所有猪中都是可检测的(参见图25B)。糊剂不会导致输尿管的任何阻塞,并且在移除后在导尿管上发现糊剂碎片。

[0189] 实施例18:溶胀剂透明质酸钠用于吉西他滨释放的用途。

[0190] 制备含有2%透明质酸钠(SH)和增加量的二嵌段共聚物的糊剂以观察这些糊剂在一个小时内的溶胀和降解。SH的包含与糊剂在水中的快速溶胀有关。

[0191] 如图23所示,具有2%SH的糊剂在与水接触后迅速溶胀。与具有较高二嵌段共聚物含量的糊剂相比,具有0和10%二嵌段的糊剂吸收更少的水。此外,这些糊剂在监测的时间内也不会崩解。含有20%、30%和40%二嵌段共聚物的糊剂立即吸收水至其初始重量的大致两倍。20%糊剂在一个小时内至少保持其重量,而30%和40%DB糊剂在一个小时内损失其初始重量的30%和100%。总的来说,较高量的DB允许更快速的吸水和溶胀以及快速的糊剂崩解。

[0192] 实施例19.吉西他滨从各种聚合物糊剂中的释放。

[0193] 如图24所示,除了存在高PEG 300水平(即76%)和低PLGA(即22%)之外,不具有二嵌段共聚物的糊剂显示吉西他滨的延迟释放。所有其它组合物在0至4.5小时之间显示突释,然后持续释放。

[0194] 尽管本文公开了本发明的各种实施方案,但是根据本领域技术人员的公知常识,可以在本发明的范围内进行许多改变和修改。这样的修改包括用已知等同物替代本发明的任何方面以便以基本相同的方式实现相同的结果。数值范围包括定义该范围的数值。词语“包括”在本文中用作开放式术语,基本上等同于短语“包括但不限于”,并且词语“包含”具有相应的含义。如本文所用,除非上下文另有明确规定,否则单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”和“该/所述”包括复数指示物。因此,例如,对“一个事物”的提及包括多于一个这样的事物。本文参考文献的引用不是承认此类参考文献是本发明实施方案的现有技术。本发明包括基本上如上文所述并参考实施例和附图的所有实施方案和变型。

[0195] 参考文献

[0196] 1. Schröder, F.H. et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *New England Journal of Medicine* 360,1320-1328 (2009).

[0197] 2. Crawford, E.D. et al. Comorbidity and Mortality Results From a Randomized Prostate Cancer Screening Trial. *Journal of Clinical Oncology* 29, 355-361 (2011).

[0198] 3. Jung, J.W., Lee, J.K., Hong, S.K., Byun, S.S. & Lee, S.E. Stratification of patients with intermediate-risk prostate cancer. *BJU International* 115,907-12 (2015).

[0199] 4. Cooperberg, M.R. et al. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 29,228-34 (2011).

[0200] 5. Klotz, L. et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *Journal of Clinical*

Oncology 28,126-31(2010) .

[0201] 6.Hamdy,F.C.et al.10-Year Outcomes after Monitoring,Surgery,or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer.New England Journal of Medicine 375,1415-1424(2016) .

[0202] 7.Donovan,J.L.et al.Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery,or Radiotherapy for Prostate Cancer.New England Journal of Medicine 375,1425-1437(2016) .

[0203] 8.Eggerer,S.et al.Focal therapy for prostate cancer:possibilities and limitations.European Urology 58,57-64(2010) .

[0204] 9.Ahmed,H.U.et al.Focal therapy for localized prostate cancer:a phase I/II trial.Journal of Urology 185,1246-54(2011) .

[0205] 10.Lindner,U.et al.Focal laser ablation for prostate cancer followed by radical prostatectomy:validation of focal therapy and imaging accuracy.European Urology 57,1111-4(2010) .

[0206] 11.Ritch,C.R.&Katz,A.E.Prostate cryotherapy:current status.Curr Opin Urol 19,177-81(2009) .

[0207] 12.Tsivian,M.&Polascik,T.J.Focal cryotherapy for prostate cancer.Curr Urol Rep 11,147-51(2010) .

[0208] 13.Lukka,H.et al.High-intensity focused ultrasound for prostate cancer:a systematic review.Clinical Oncology 23,117-27(2011) .

[0209] 14.Lughezzani,G.et al.Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas:a comprehensive review of the current literature.Eur Urol 62,100-14(2012) .

[0210] 15.Audenet,F.,Yates,D.R.,Cussenot,O.&Roupret,M.The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract(UUT-UCC).Urol Oncol 31,407-13(2013) .

[0211] 16.Roupret,M.et al.European guidelines on upper tract urothelial carcinomas:2013 update.Eur Urol 63,1059-71(2013) .

[0212] 17.Gitlitz,B.J.et al.A phase II study of gemcitabine and docetaxel therapy in patients with advanced urothelial carcinoma.Cancer 98,1863-9(2003) .

[0213] 18.Wesselmann,U.,Burnett,A.L.&Heinberg,L.J.The urogenital and rectal pain syndromes.Pain 73,269-294(1997) .

[0214] 19.Granitsiotis,P.&Kirk,D.Chronic Testicular Pain:An Overview.European Urology 45,430-436(2004) .

[0215] 20.Strebel,R.T.et al.Chronic Scrotal Pain Syndrome:Management among Urologists in Switzerland.European Urology 47,812-816(2005) .

[0216] 21.Levine,L.A.&Hoeh,M.P.Evaluation and Management of Chronic Scrotal Content Pain.Current Urology Reports 16,36(2015) .

- [0217] 22.Sinclair,A.M.,Miller,B.&Lee,L.K.Chronic orchialgia:consider gabapentin or nortriptyline before considering surgery.International Journal of Urology 14,622-5(2007) .
- [0218] 23.Davis,B.E.,Noble,M.J.,Weigel,J.W.,Foret,J.D.&Mebust,W.K.Analysis and management of chronic testicular pain.The Journal of Urology 143,936-939 (1990) .
- [0219] 24.McJunkin,T.L.,Wuollet,A.L.&Lynch,P.J.Sacral nerve stimulation as a treatment modality for intractable neuropathic testicular pain.Pain Physician 12,991-5(2009) .
- [0220] 25.Basal,S.et al.A novel treatment of chronic orchialgia.Journal of Andrology 33,22-6(2012) .
- [0221] 26.Khambati,A.,Lau,S.,Gordon,A.&Jarvi,K.A.OnabotulinumtoxinA (Botox) nerve blocks provide durable pain relief for men with chronic scrotal pain:a pilot open-label trial.J Sex Med 11,3072-7(2014) .
- [0222] 27.Cui,T.&Terlecki,R.Prevalence of Relative Deficiencies in Testosterone and Vitamin B12 Among Patients Referred for Chronic Orchialgia: Implications for Management.American Journal of Men's Health(2016) .
- [0223] 28.Polackwich,A.S.et al.Vasectomy Reversal for Postvasectomy Pain Syndrome:A Study and Literature Review.Urology 86,269-272(2015) .
- [0224] 29.Hori,S.,Sengupta,A.,Shukla,C.J.,Ingall,E.&McLoughlin,J.Long-Term Outcome of Epididymectomy for the Management of Chronic Epididymal Pain.The Journal of Urology 182,1407-1412(2009) .
- [0225] 30.Lee,J.Y.et al.Efficacy of Epididymectomy in Treatment of Chronic Epididymal Pain:A Comparison of Patients With and Without a History of Vasectomy.Urology 77,177-182(2011) .
- [0226] 31.Heidenreich,A.,Olbert,P.&Engelmann,U.H.Management of Chronic Testalgia by Microsurgical Testicular Denervation.European Urology 41,392-397 (2002) .
- [0227] 32.Strom,K.H.&Levine,L.A.Microsurgical Denervation of the Spermatic Cord for Chronic Orchialgia:Long-Term Results From a Single Center.The Journal of Urology 180,949-953(2008) .
- [0228] 33.Parekatil,S.J.&Gudeloglu,A.Robotic assisted andrological surgery.Asian Journal of Andrology 15,67-74(2013) .
- [0229] 34.Oomen,R.J.,Witjens,A.C.,van Wijck,A.J.,Grobbee,D.E.&Lock, T.M.Prospective double-blind preoperative pain clinic screening before microsurgical denervation of the spermatic cord in patients with testicular pain syndrome.Pain 155,1720-6(2014) .
- [0230] 35.Marconi,M.et al.Microsurgical Spermatic Cord Denervation as a Treatment for Chronic Scrotal Content Pain:A Multicenter Open Label Trial.The

Journal of Urology 194,1323-1327(2015) .

[0231] 36.Larsen,S.M.,Benson,J.S.&Levine,L.A.Microdenervation of the Spermatic Cord for Chronic Scrotal Content Pain:Single Institution Review Analyzing Success Rate After Prior Attempts at Surgical Correction.The Journal of Urology 189,554-558(2013) .

[0232] 37.Engeler D.,B.A.P.,Borovicka J.,Cotterell A.,Dinis-Oliveira P.,Elneil S.,Hughes J.,Messelink E.J.,Van Ophoven A.,Reisman Y.,De C.Williams A.C.Guidelines on Chronic Pelvic Pain.European Association of Urology(2014) .

[0233] 38.Ciftci,H.et al.Evaluation of Sexual Function in Men with Orchialgia.Archives of Sexual Behavior 40,631-634(2011) .

[0234] 39.Levine,L.Chronic orchialgia:evaluation and discussion of treatment options.Therapeutic Advances in Urology 2,209-214(2010) .

[0235] 40. (2017) .

[0236] 41.Catterall,W.A.&Mackie,K.in Goodman&Gilman's:The Pharmacological Basis of Therapeutics,12e (eds.Brunton,L.L.,Chabner,B.A.&Knollmann,B.C.) (McGraw-Hill Education,New York,NY,2011) .

[0237] 42.Benowitz,N.L.in Poisoning&Drug Overdose,6e (ed.Olson,K.R.) (The McGraw-Hill Companies,New York,NY,2012) .

[0238] 43.Bouissou,C.,Rouse,J.J.,Price,R.&van der Walle,C.F.The influence of surfactant on PLGA microsphere glass transition and water sorption:remodeling the surface morphology to attenuate the burst release.Pharmaceutical Research 23,1295-305(2006) .

[0239] 44.Jain,R.A.The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices.Biomaterials 21,2475-2490(2000) .

[0240] 45.Siegel,S.J.et al.Effect of drug type on the degradation rate of PLGA matrices.European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 64,287-293(2006) .

[0241] 46.Makadia,H.K.&Siegel,S.J.Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier.Polymers 3,1377-1397(2011) .

[0242] 47.Athanasiou,K.A.,Niederauer,G.G.&Agrawal,C.M.Sterilization, toxicity,biocompatibility and clinical applications of polylactic acid/polyglycolic acid copolymers.Biomaterials 17,93-102(1996) .

[0243] 48.Dunn,R.L.in Modified-Release Drug Delivery Technology 647-655 (Informa Healthcare,2002) .

[0244] 49.Jackson,J.K.,Hung,T.,Letchford,K.&Burt,H.M.The characterization of paclitaxel-loaded microspheres manufactured from blends of poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) and low molecular weight diblock copolymers.International Journal of Pharmaceutics 342,6-17(2007) .

- [0245] 50. Jackson, J.K. et al. Characterization of perivascular poly(lactic-co-glycolic acid) films containing paclitaxel. *International Journal of Pharmaceutics* 283, 97-109 (2004).
- [0246] 51. Jackson, J.K. et al. The Suppression of Human Prostate Tumor Growth in Mice by the Intratumoral Injection of a Slow-Release Polymeric Paste Formulation of Paclitaxel. *Cancer Research* 60, 4146-4151 (2000).
- [0247] 52. Winternitz, C.I., Jackson, J.K., Oktaba, A.M. & Burt, H.M. Development of a polymeric surgical paste formulation for taxol. *Pharmaceutical Research* 13, 368-75 (1996).
- [0248] 53. Zhang, X., Jackson, J.K. & Burt, H.M. Determination of surfactant critical micelle concentration by a novel fluorescence depolarization technique. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* 31, 145-150 (1996).
- [0249] 54. Jackson, J.K., Zhang, X., Llewellyn, S., Hunter, W.L. & Burt, H.M. The characterization of novel polymeric paste formulations for intratumoral delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 270, 185-198 (2004).
- [0250] 55. Zhang, X., Jackson, J.K. & Burt, H.M. Development of amphiphilic diblock copolymers as micellar carriers of taxol. *International Journal of Pharmaceutics* 132, 195-206 (1996).

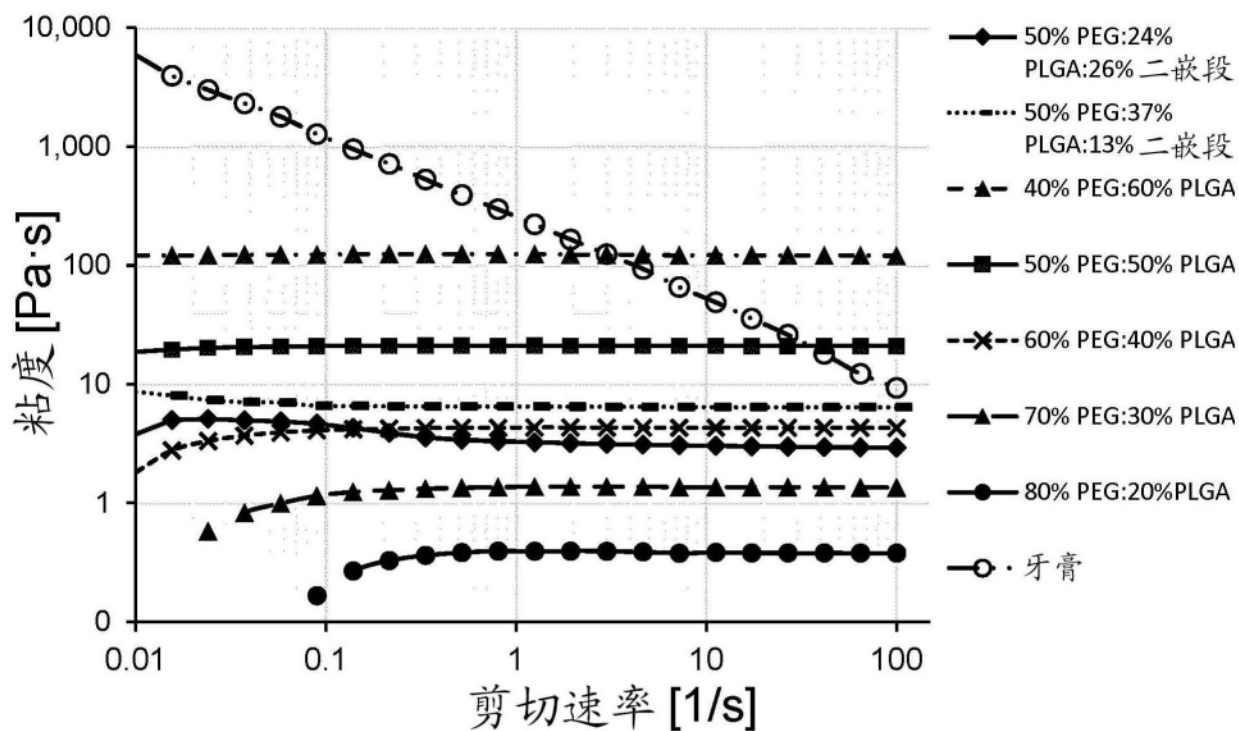


图1

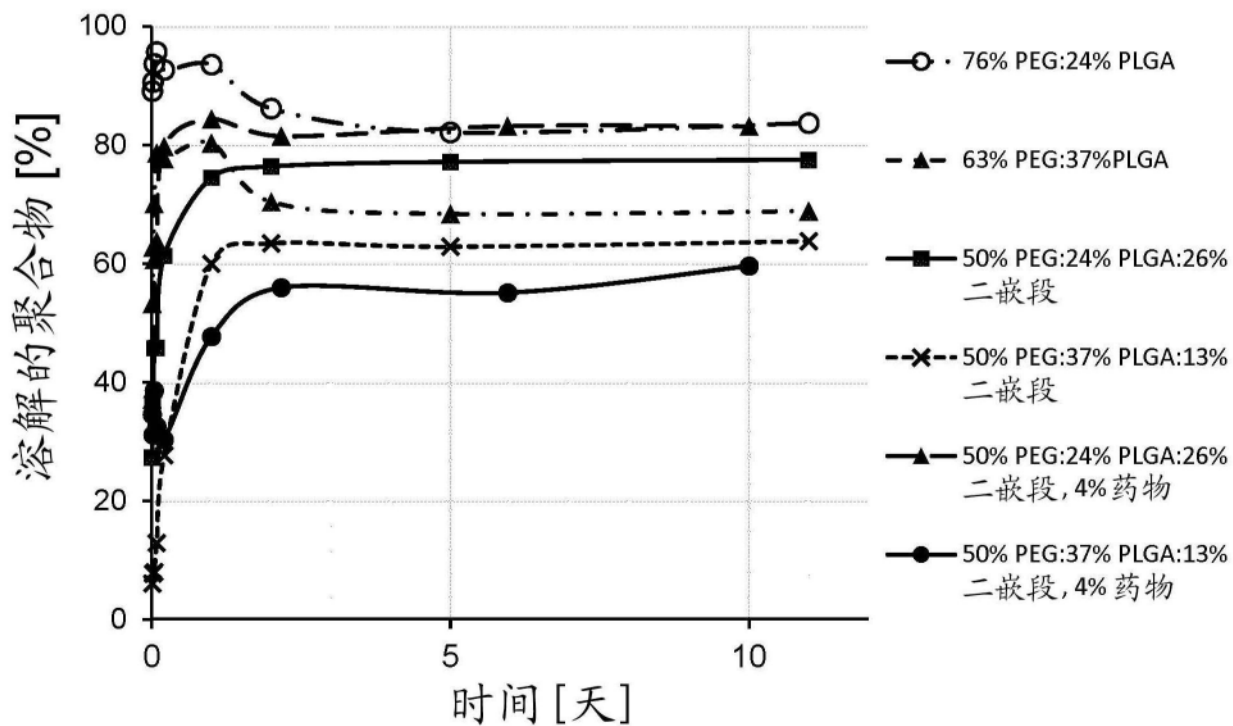


图2



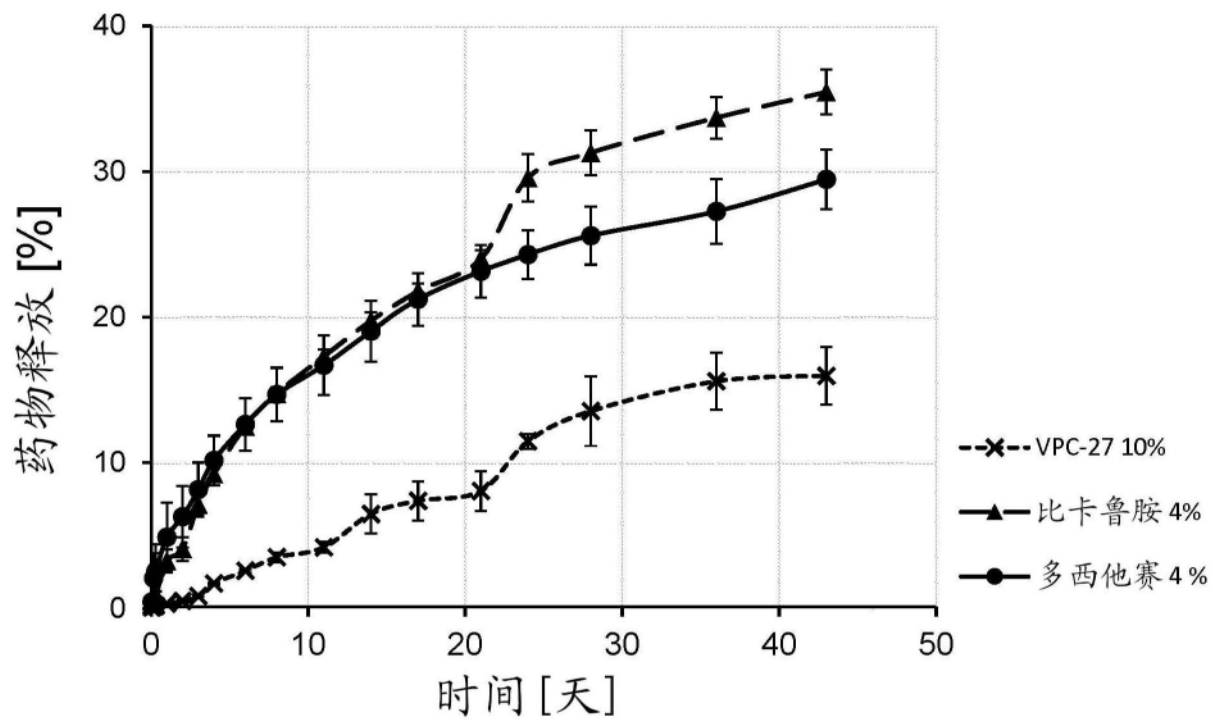


图3A

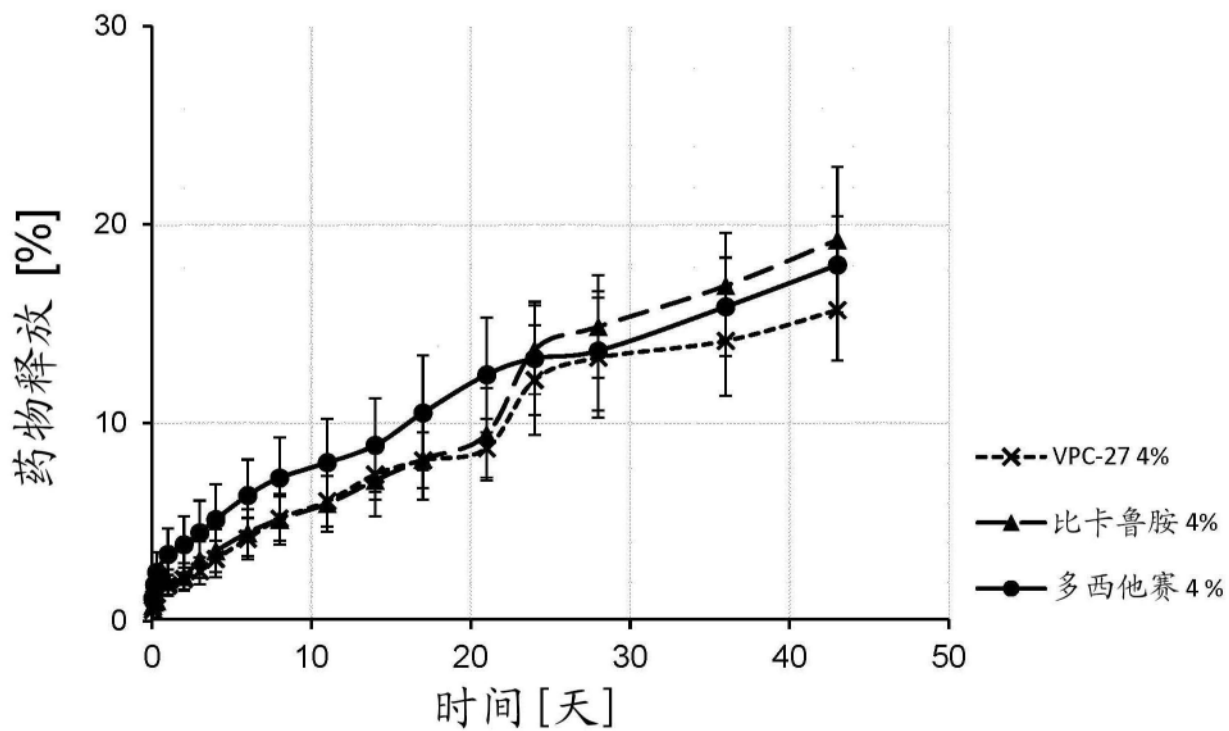


图3B

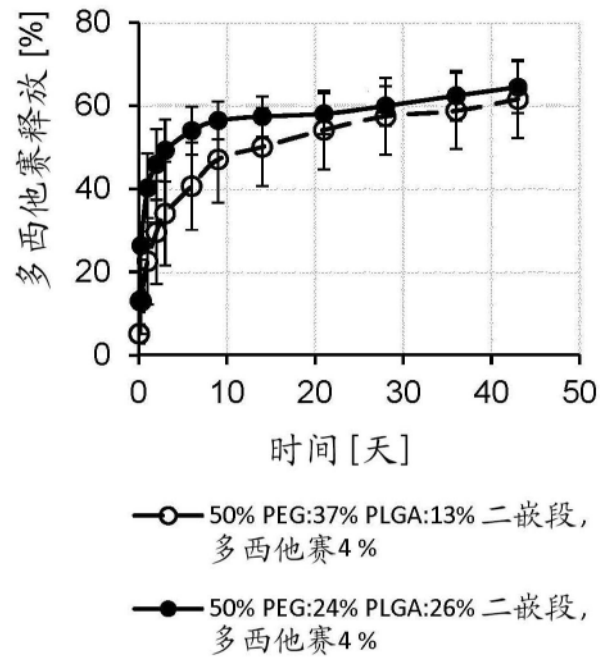


图4A

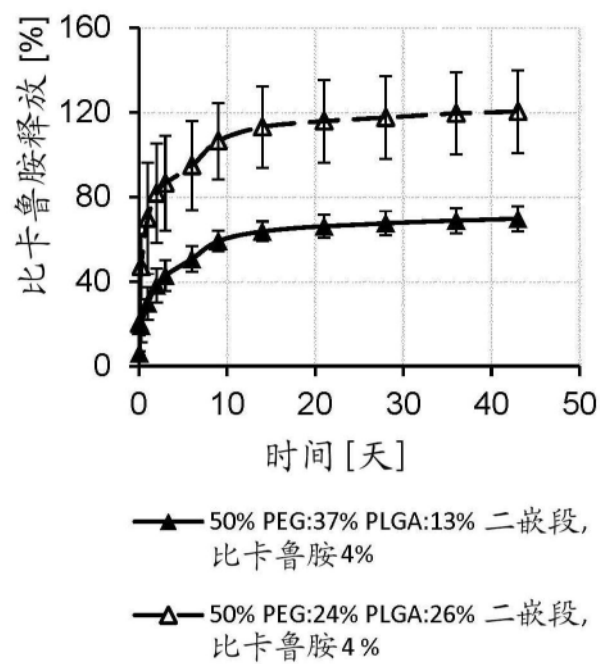


图4B

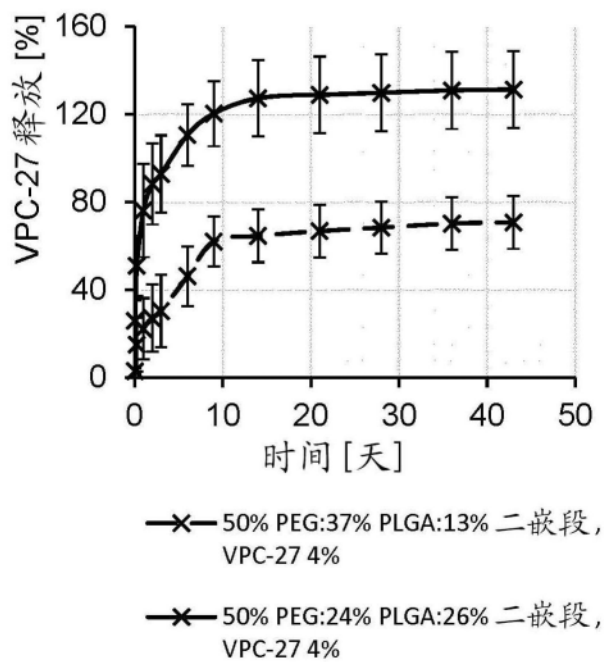


图4C

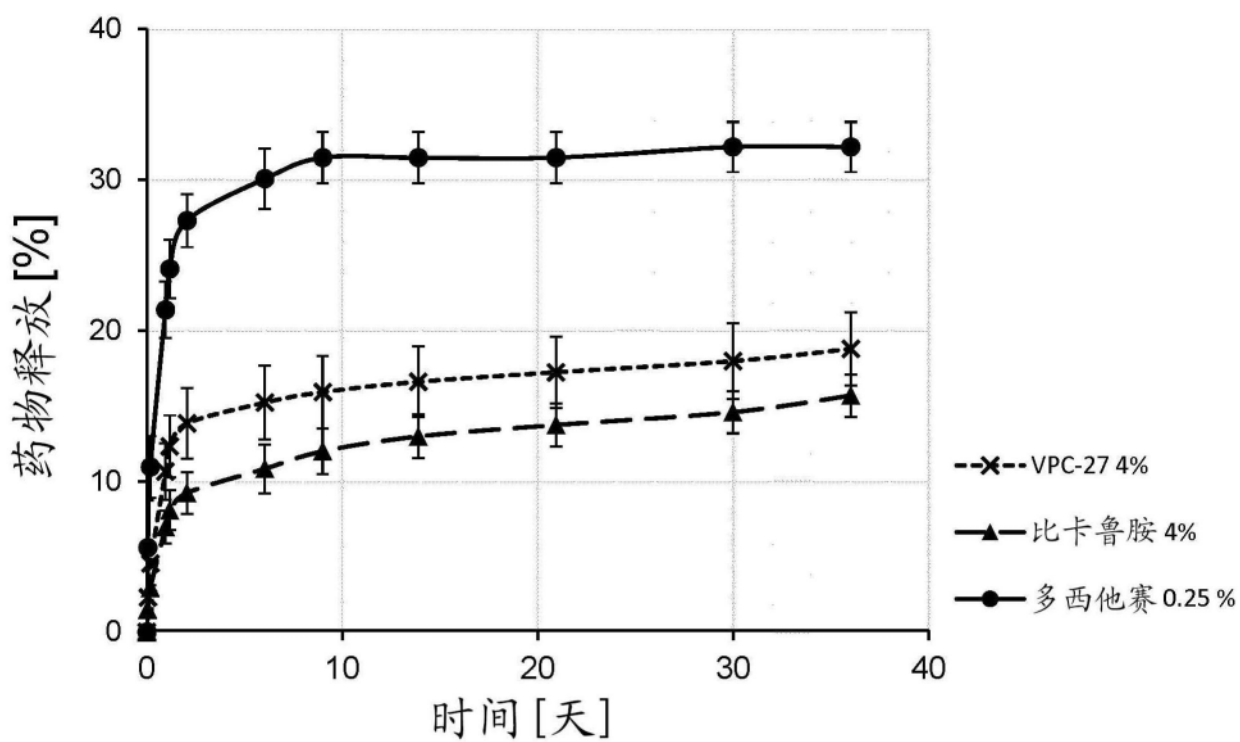


图5

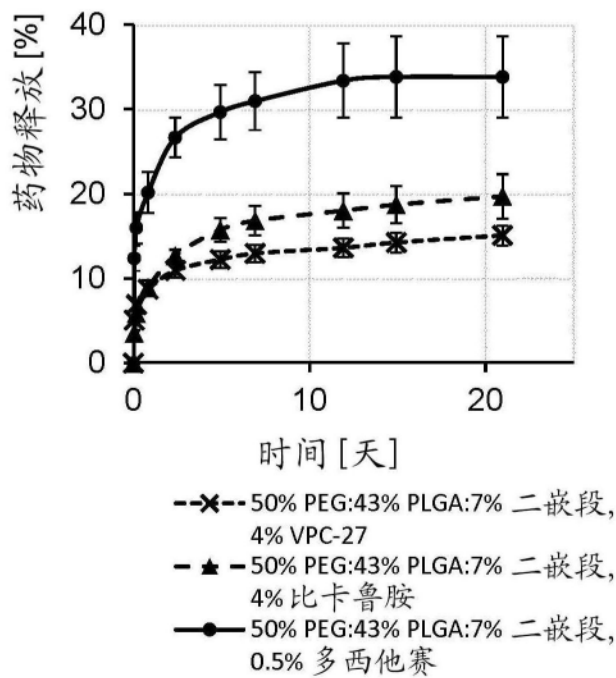


图6A

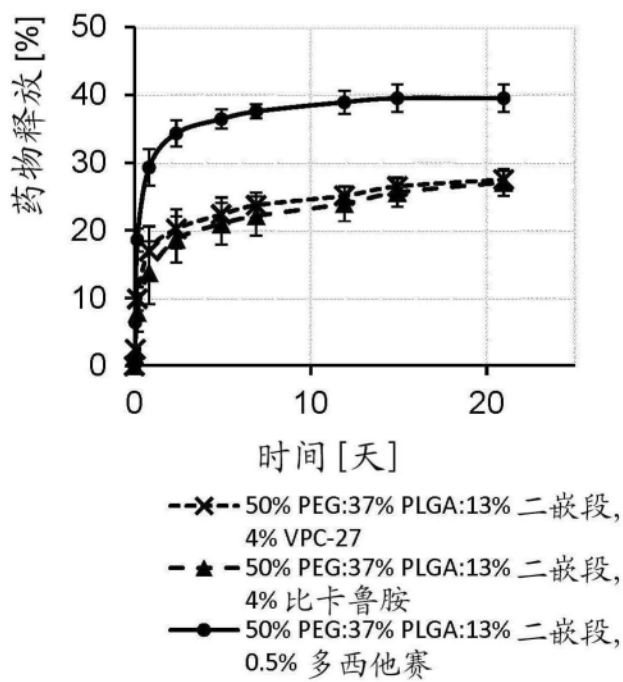


图6B

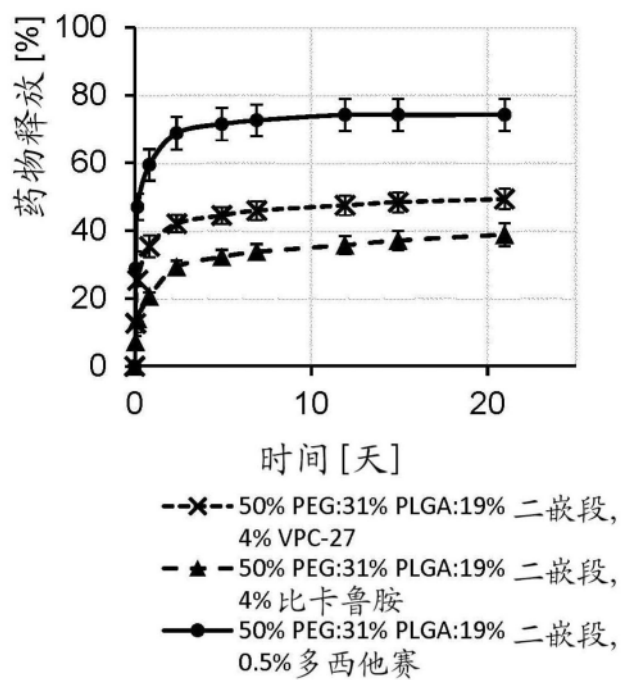


图6C

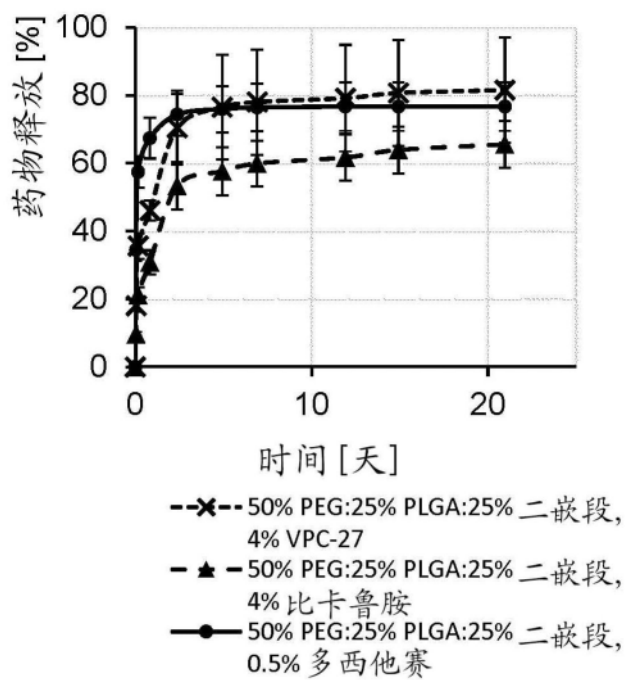


图6D

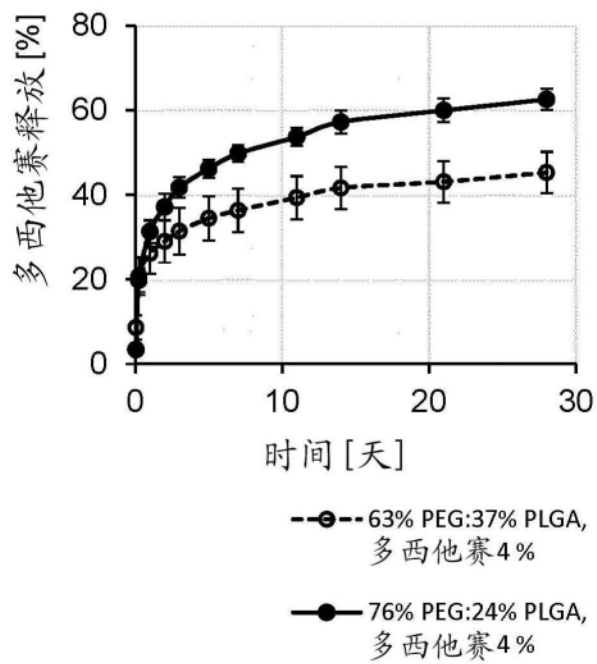


图7A

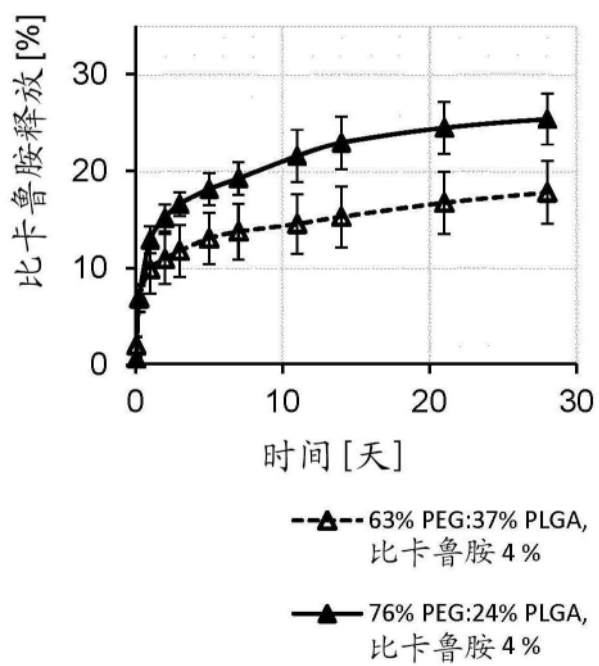


图7B

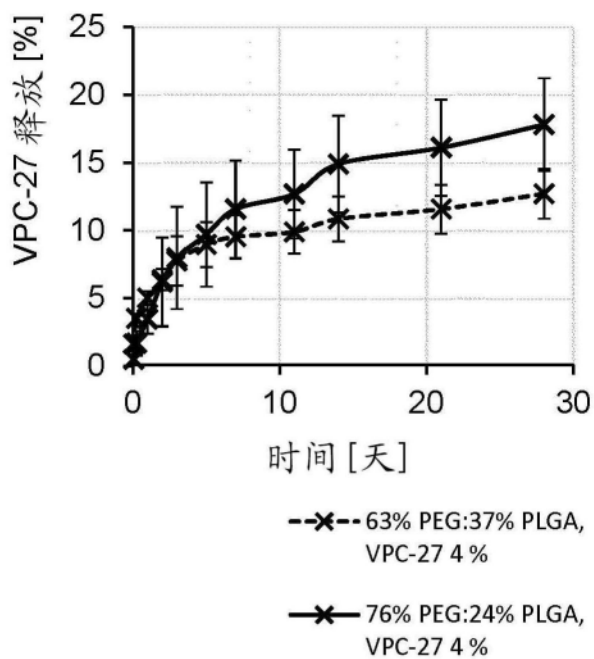


图7C

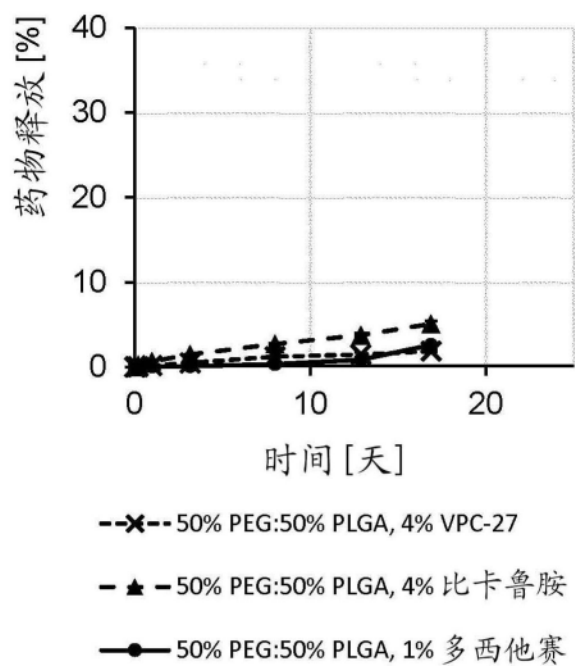


图8A

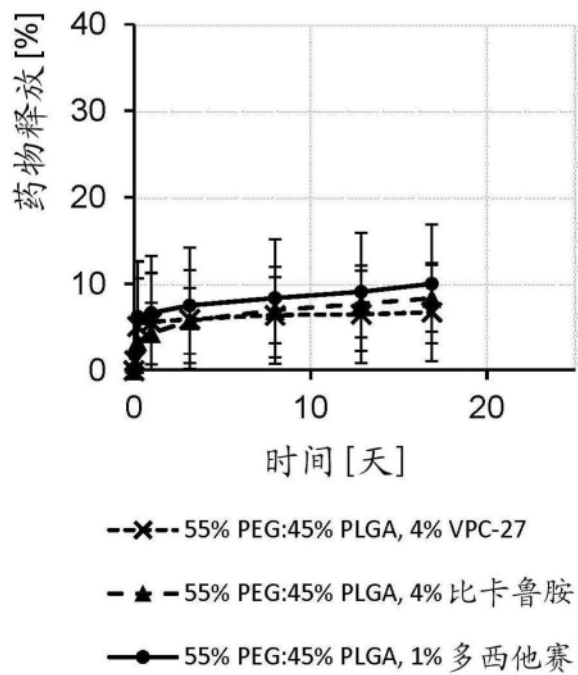


图8B

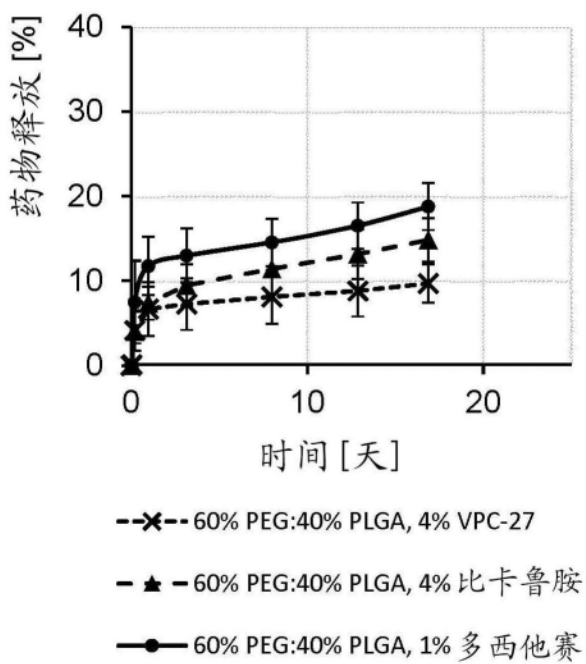


图8C



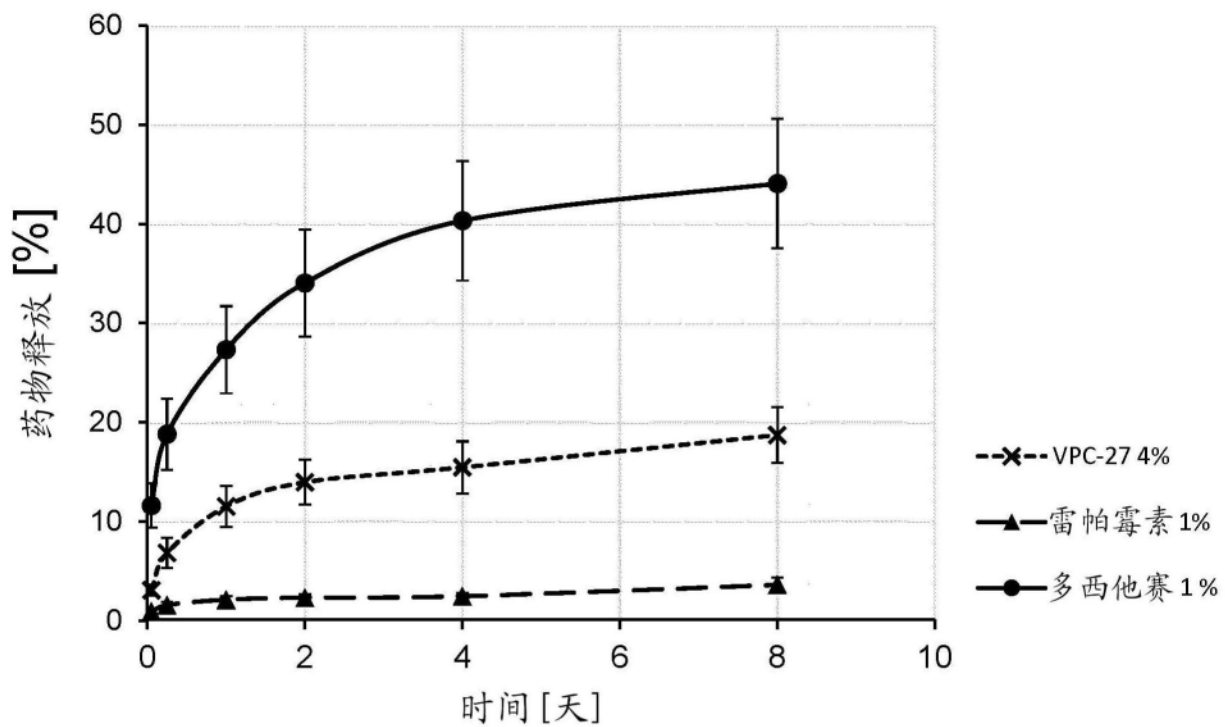


图9

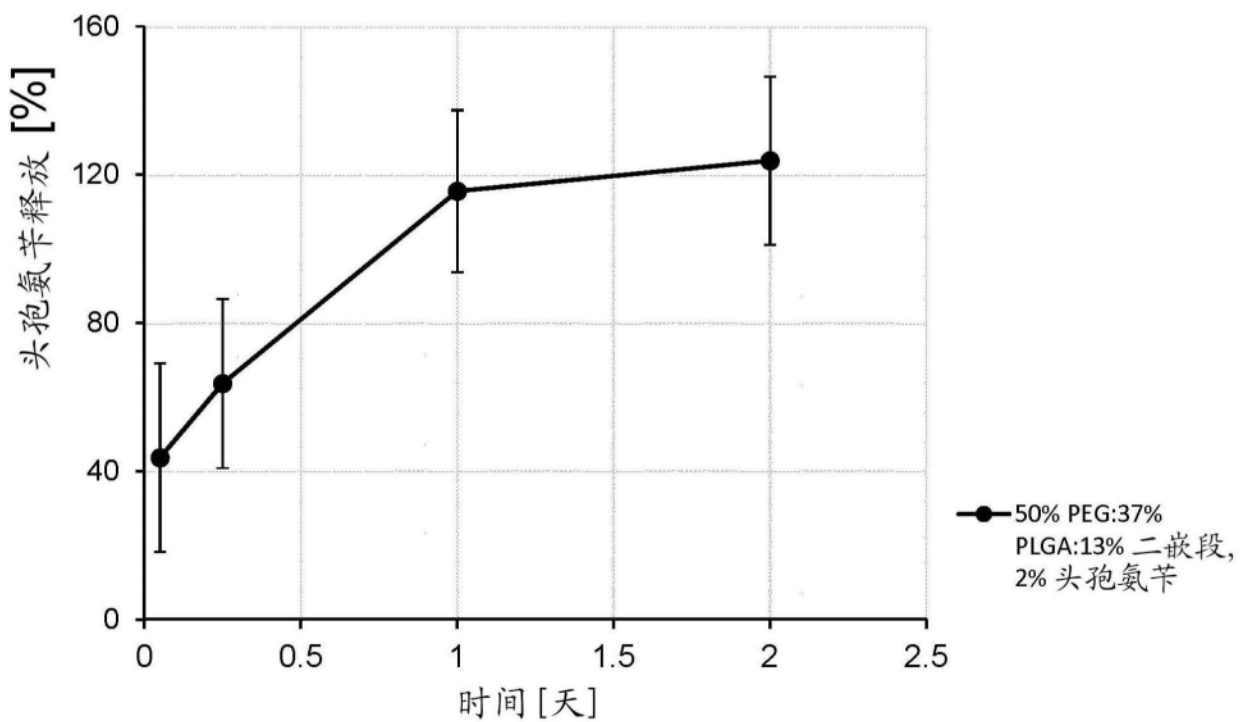


图10A

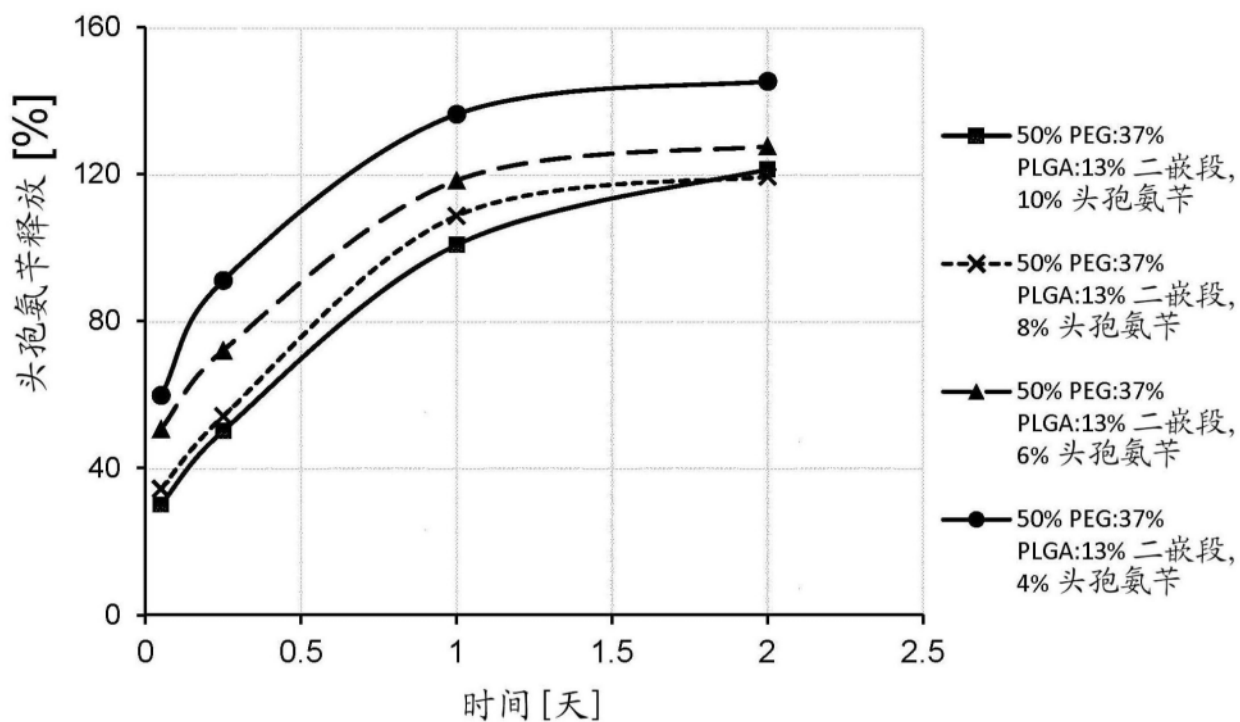


图10B

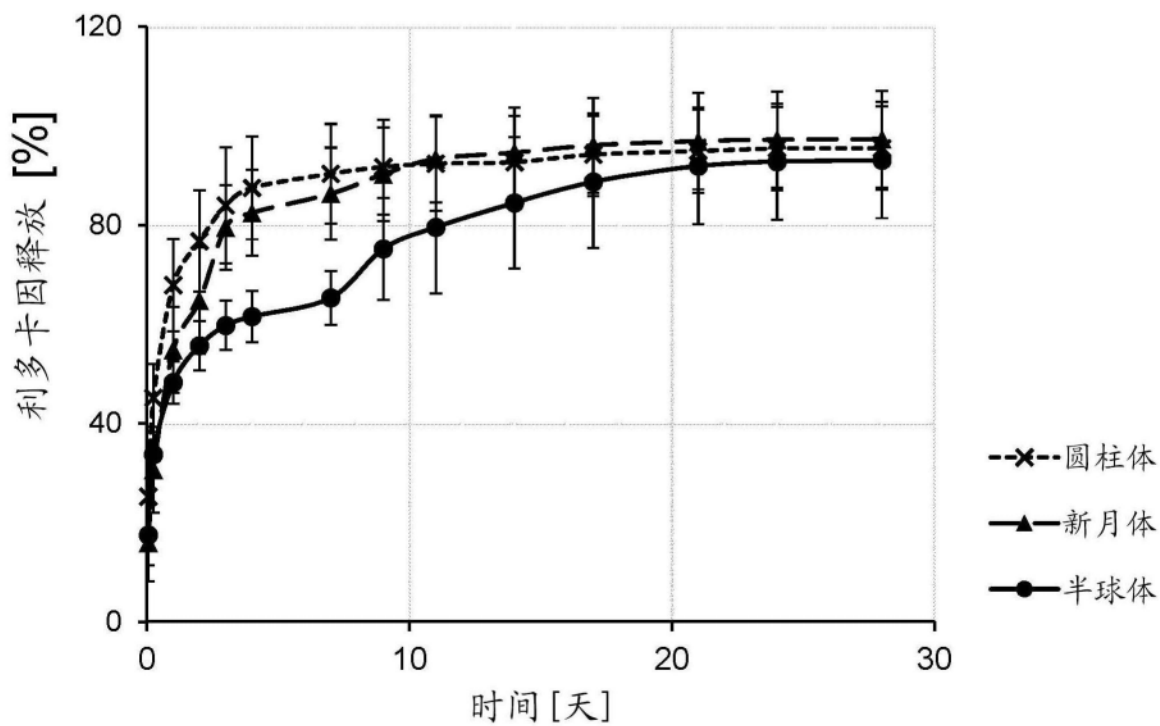


图11A

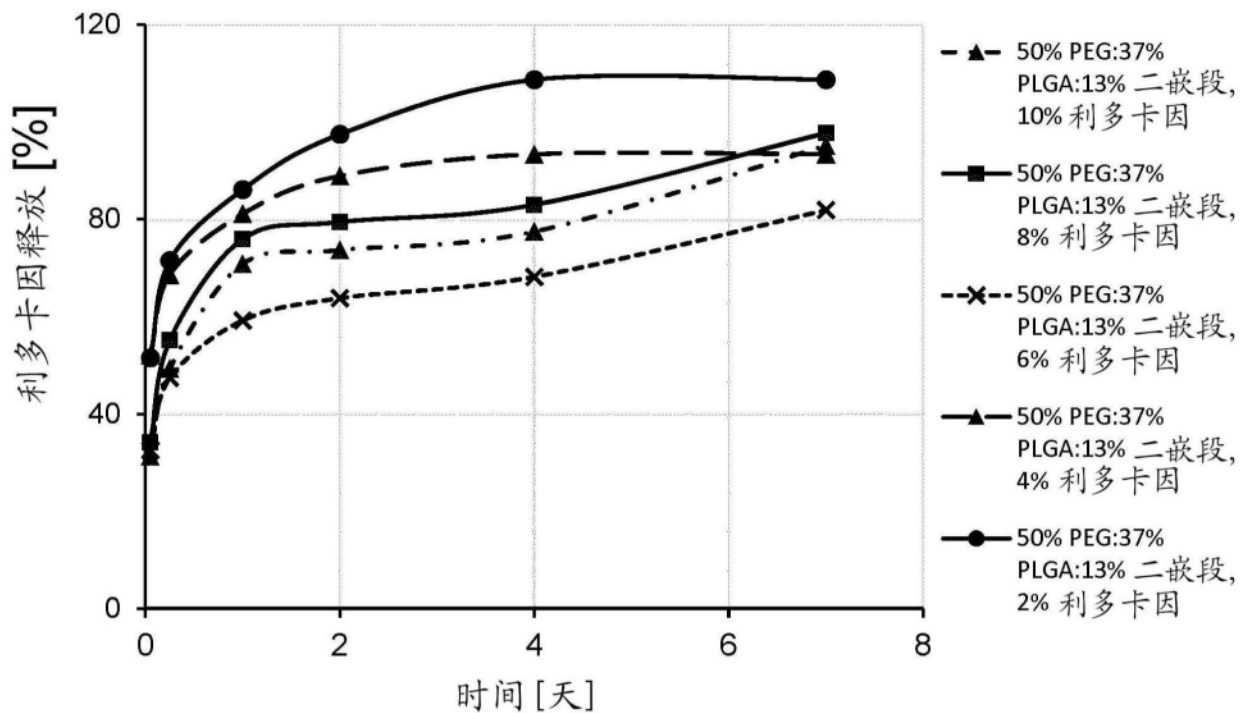


图11B

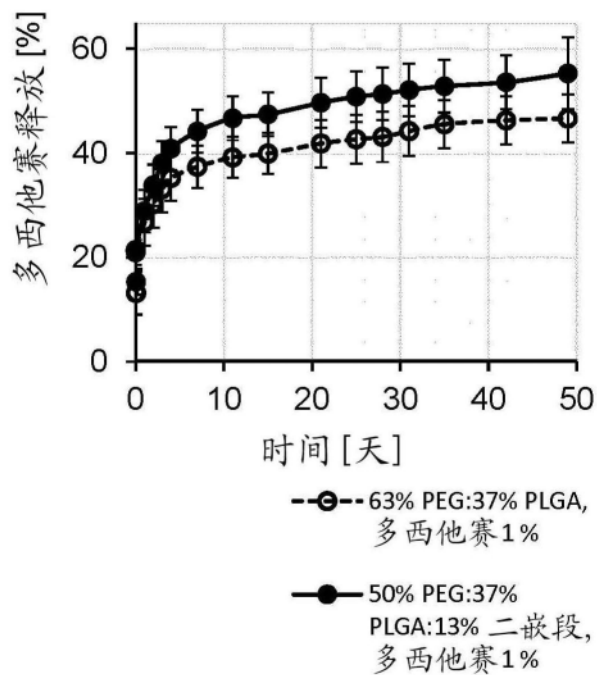


图12A

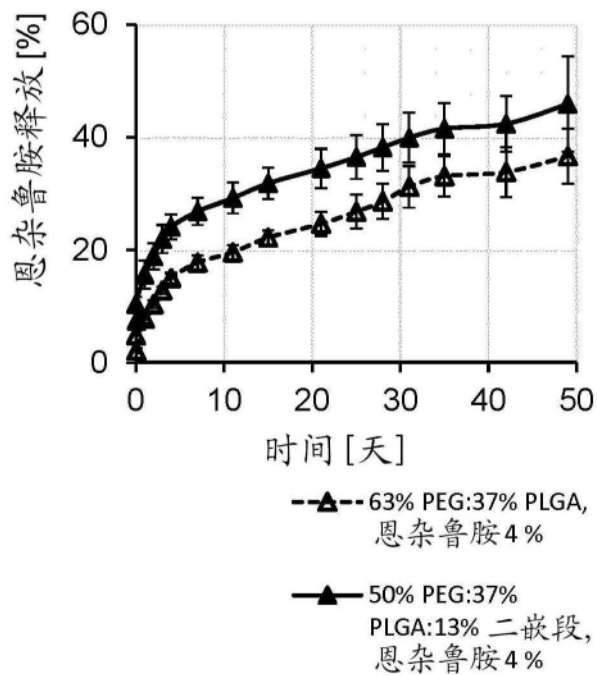


图12B

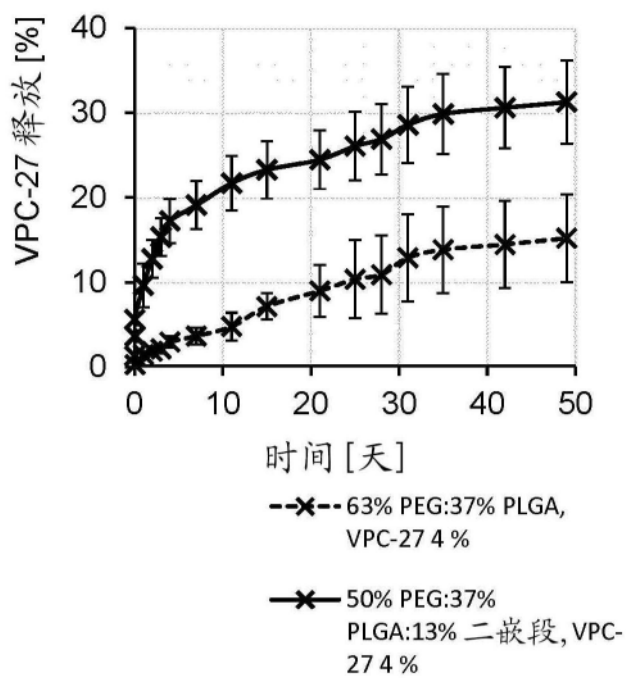


图12C

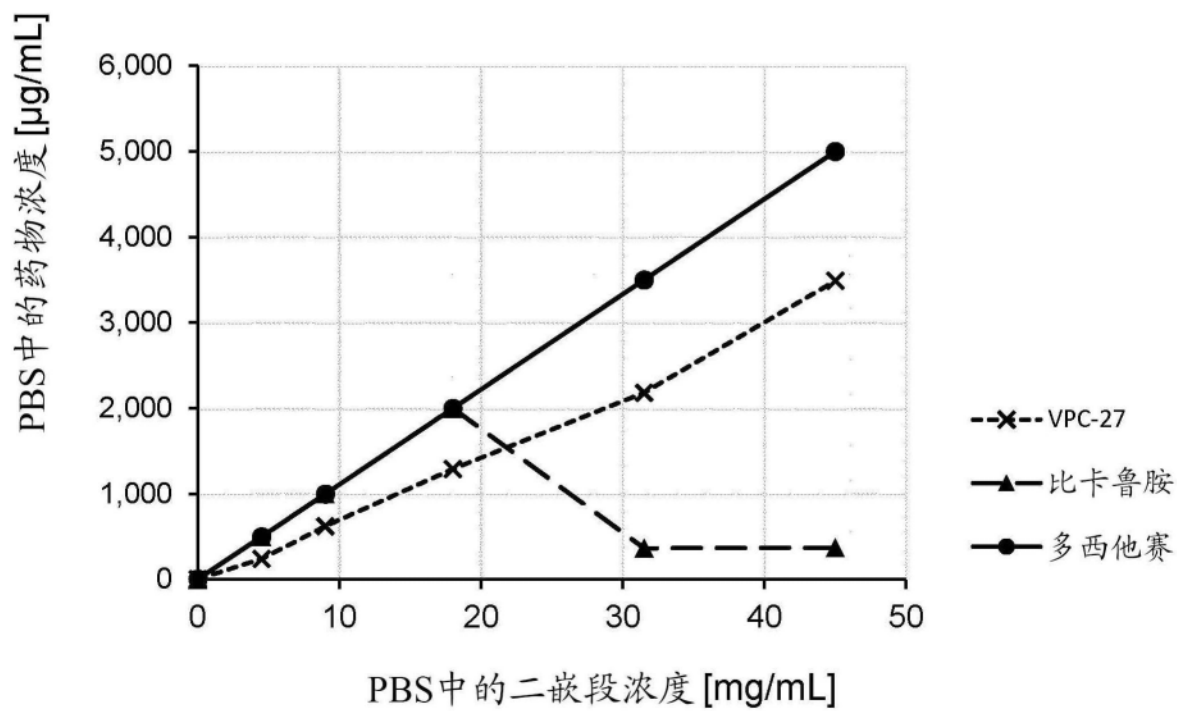


图13

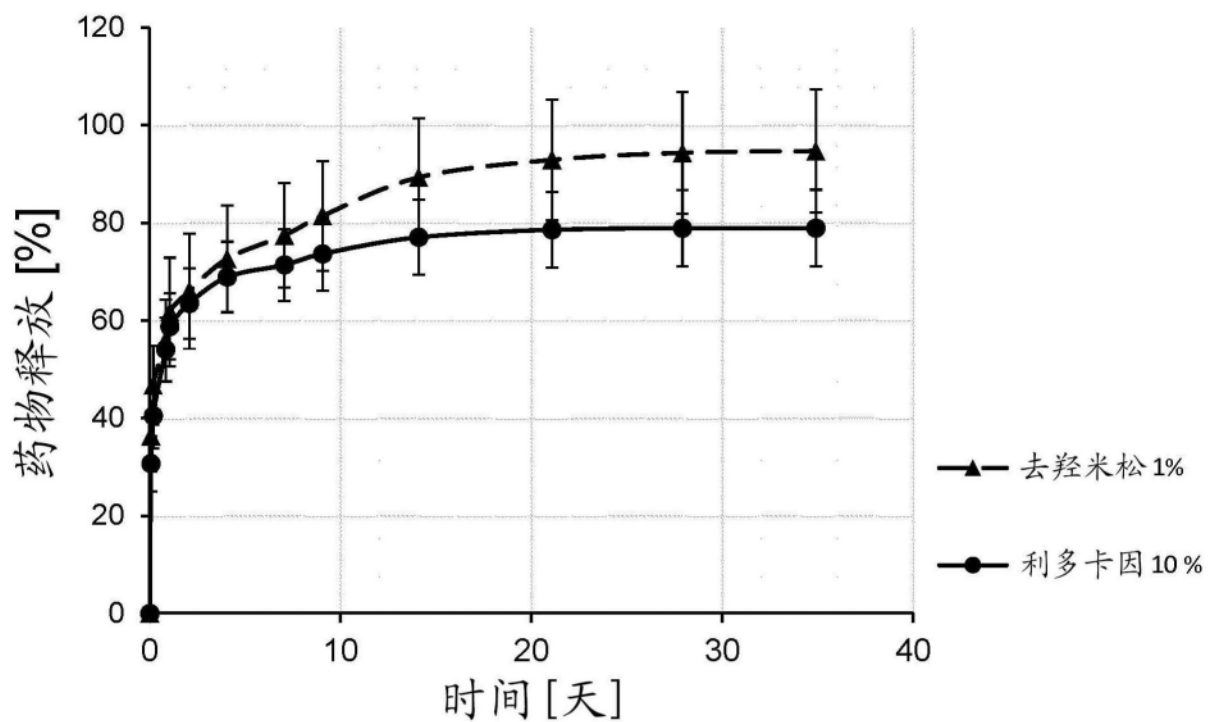


图14

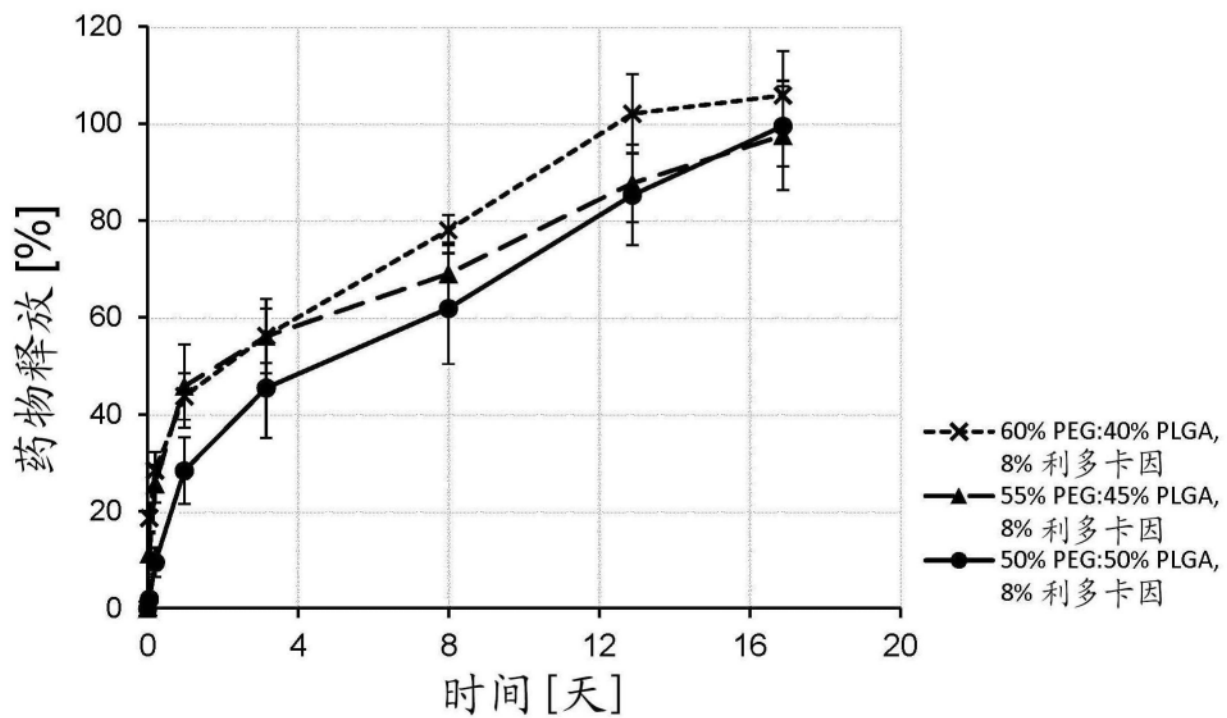


图15

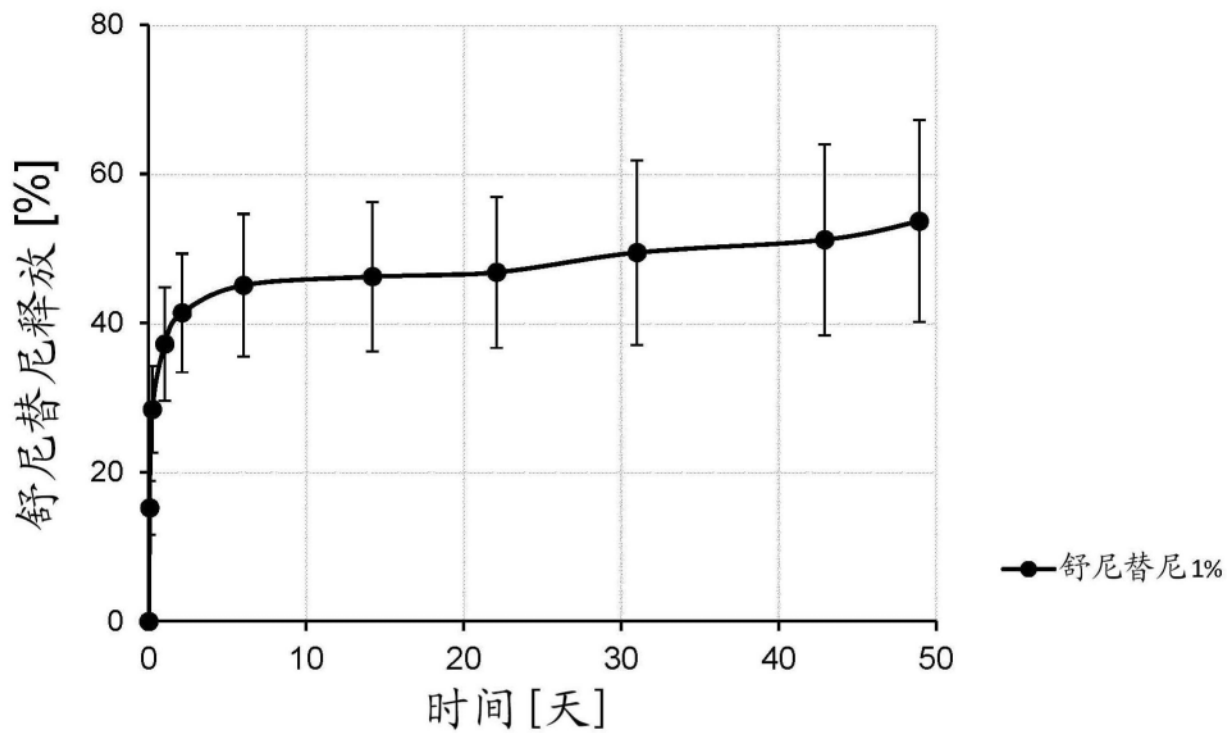


图16

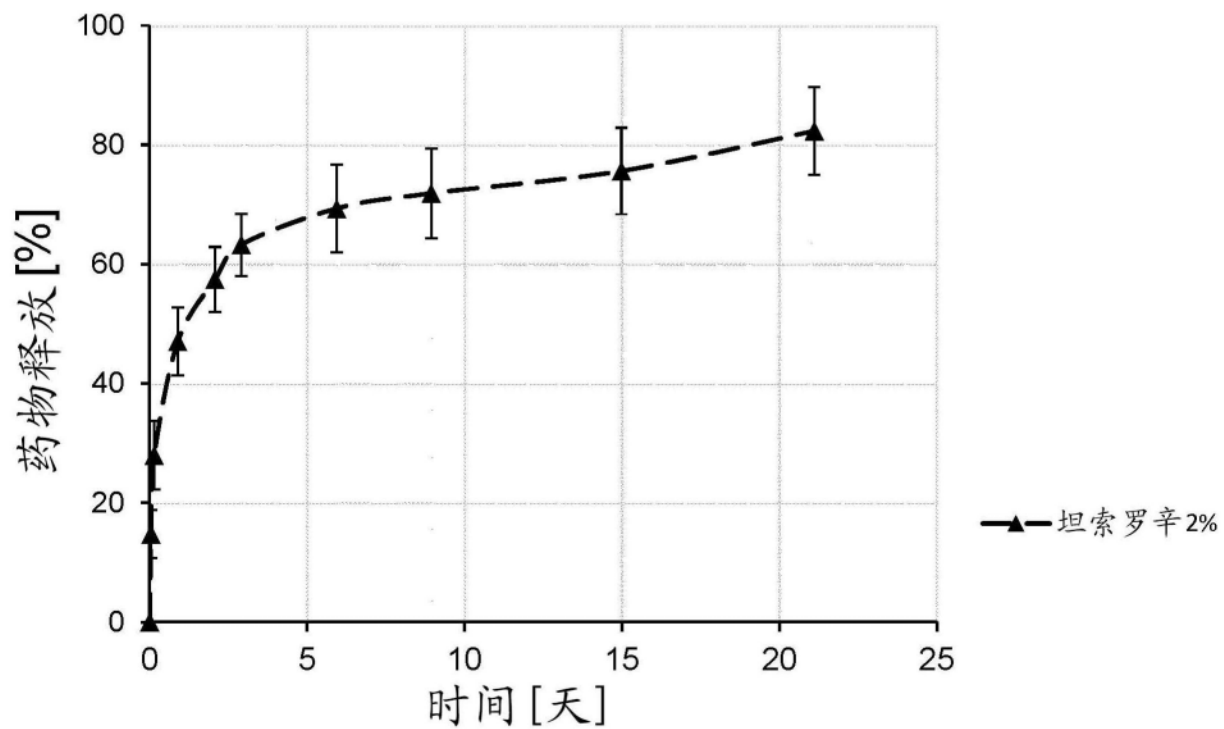


图17

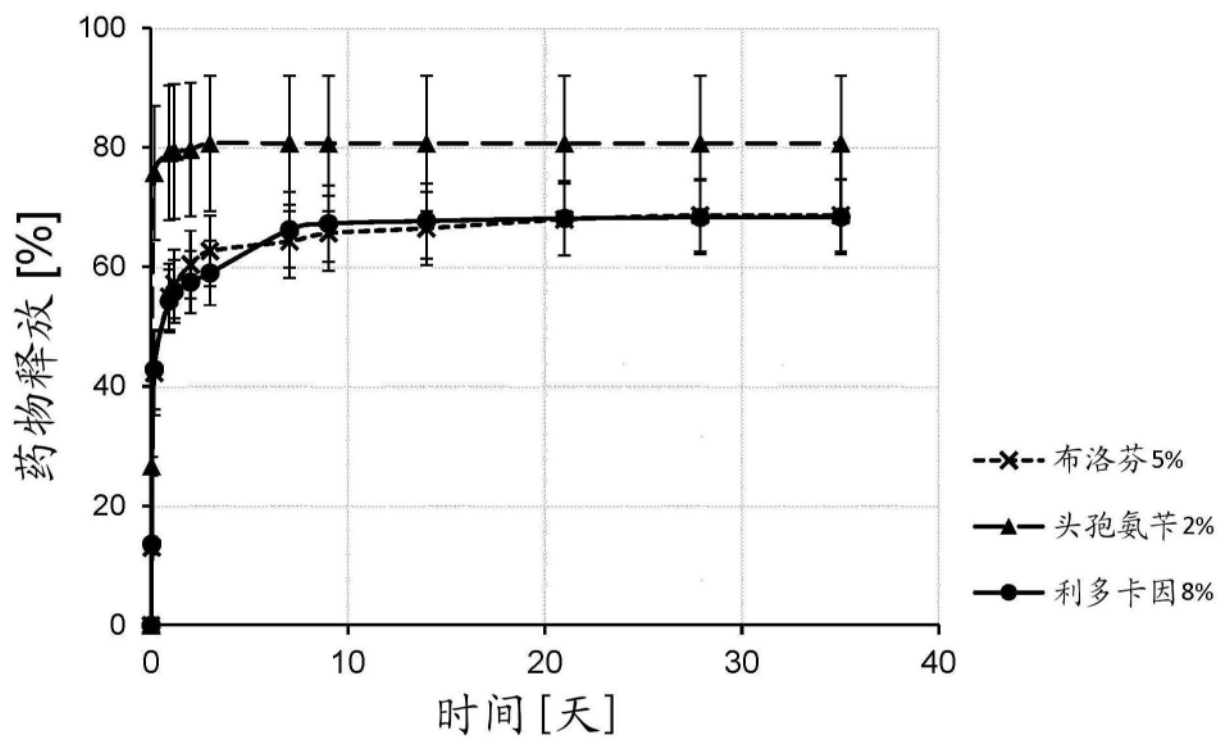


图18

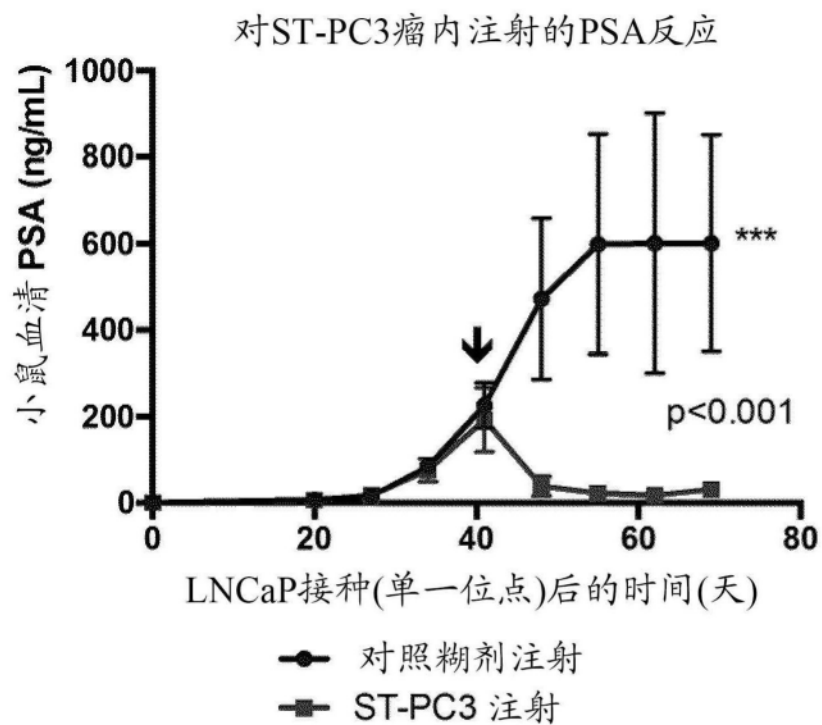


图19A

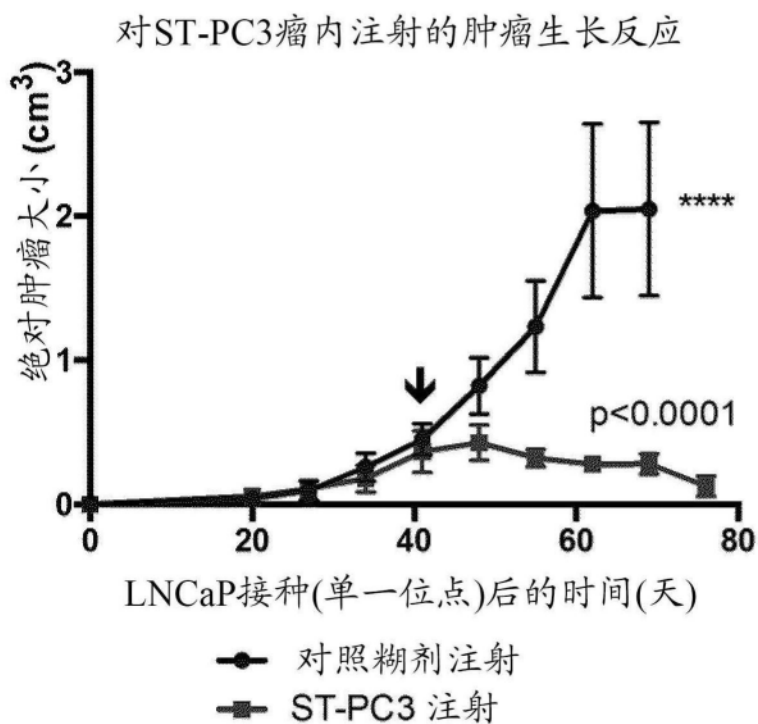


图19B



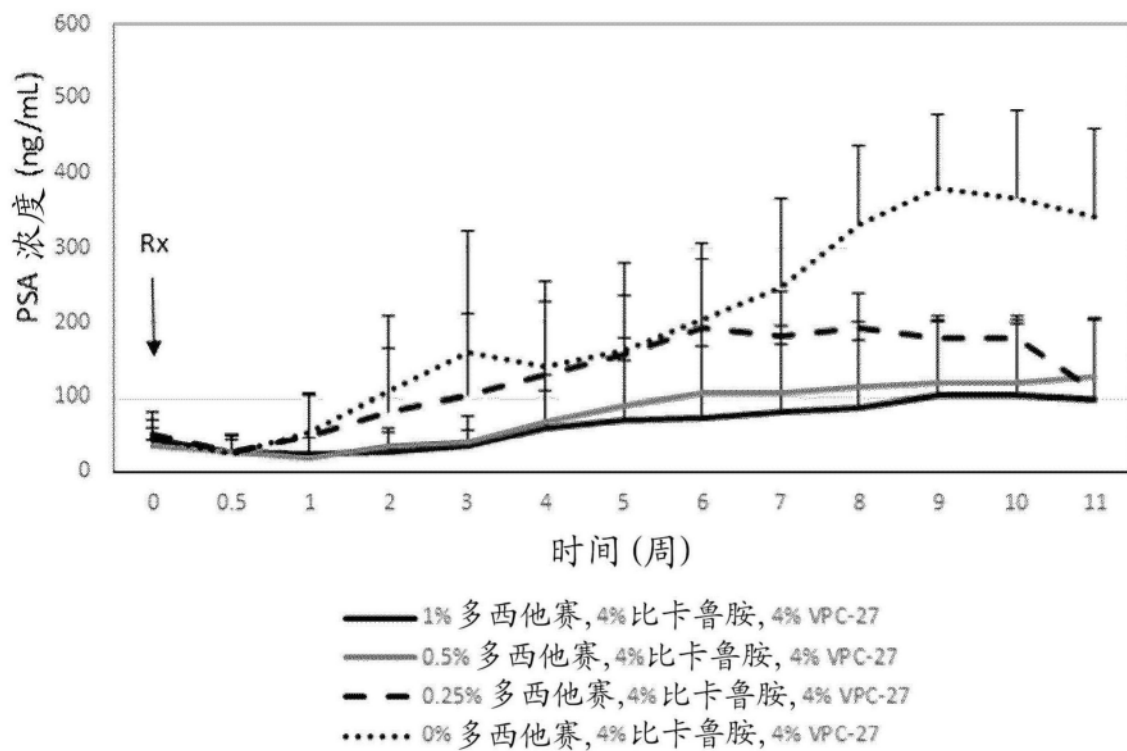


图20A

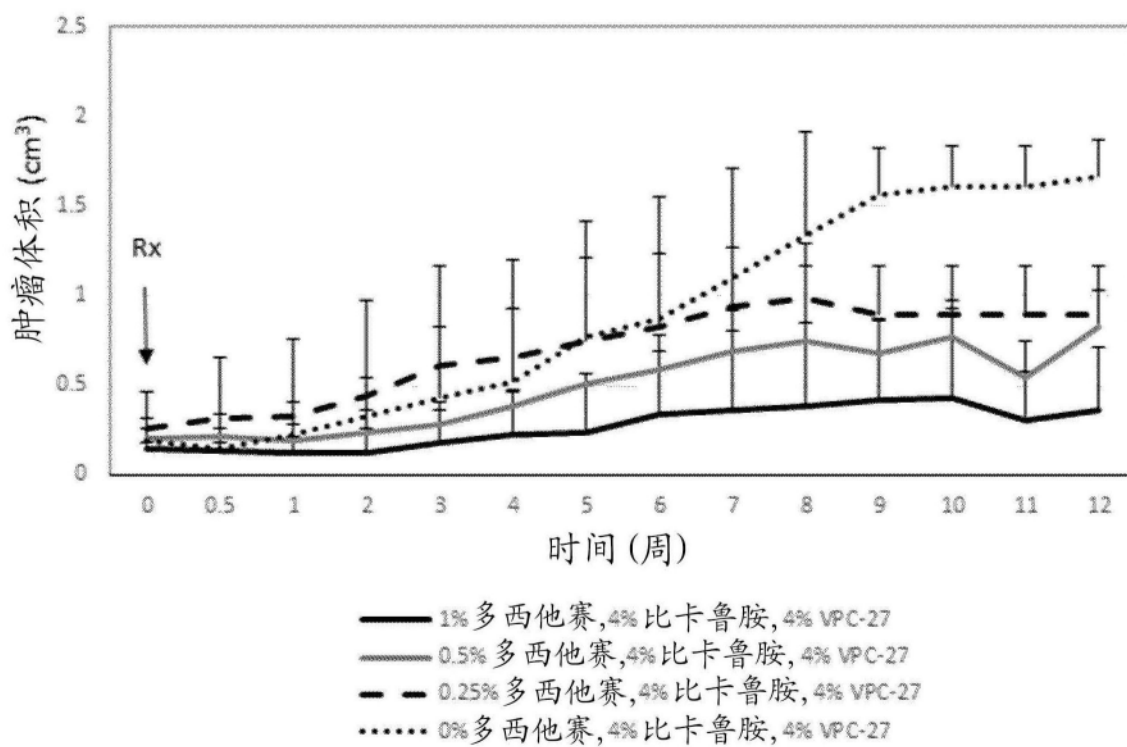


图20B

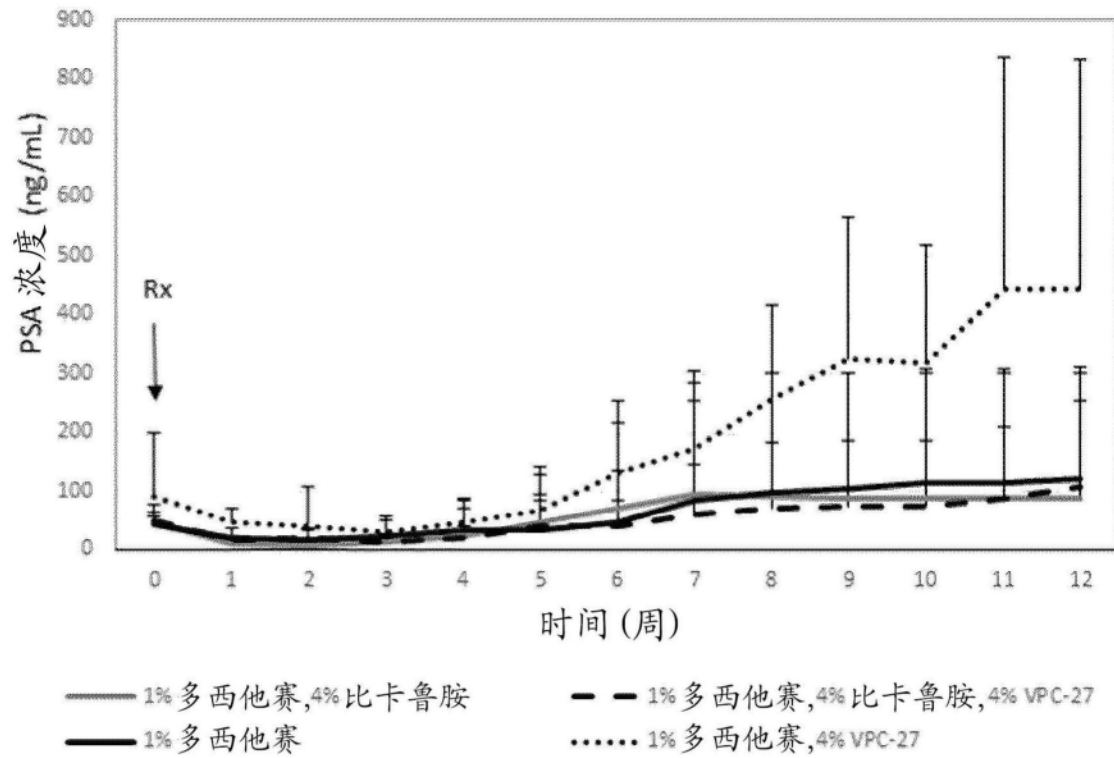


图21A

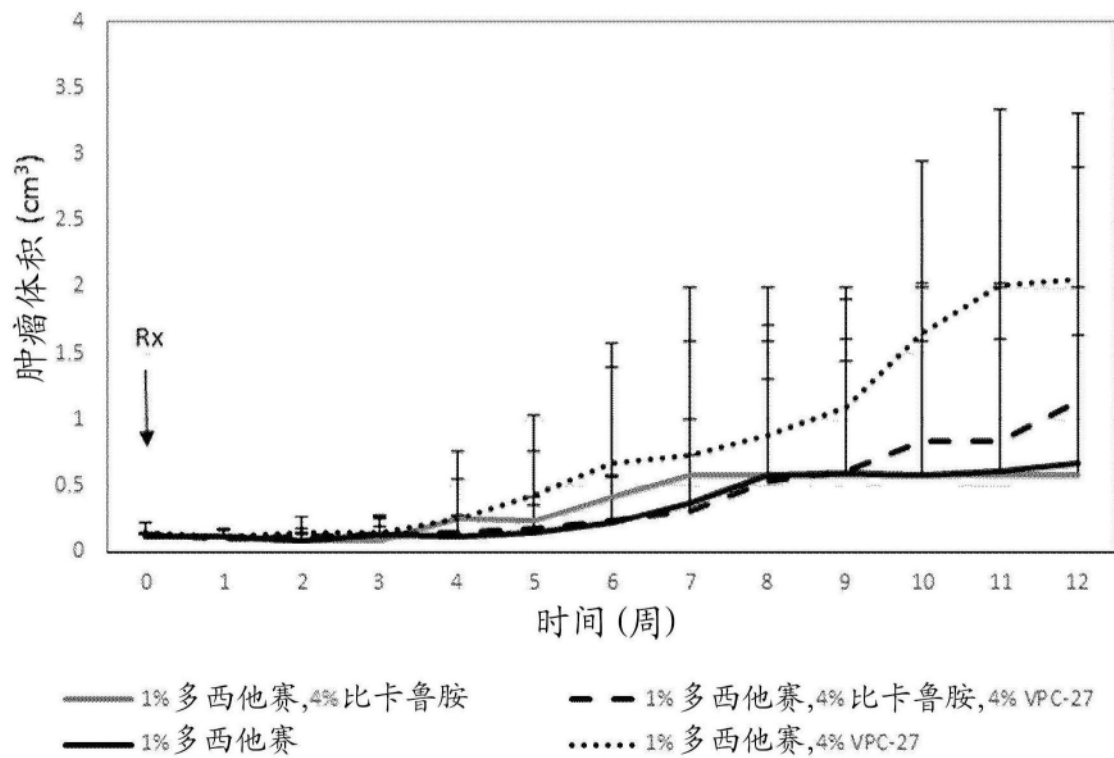


图21B

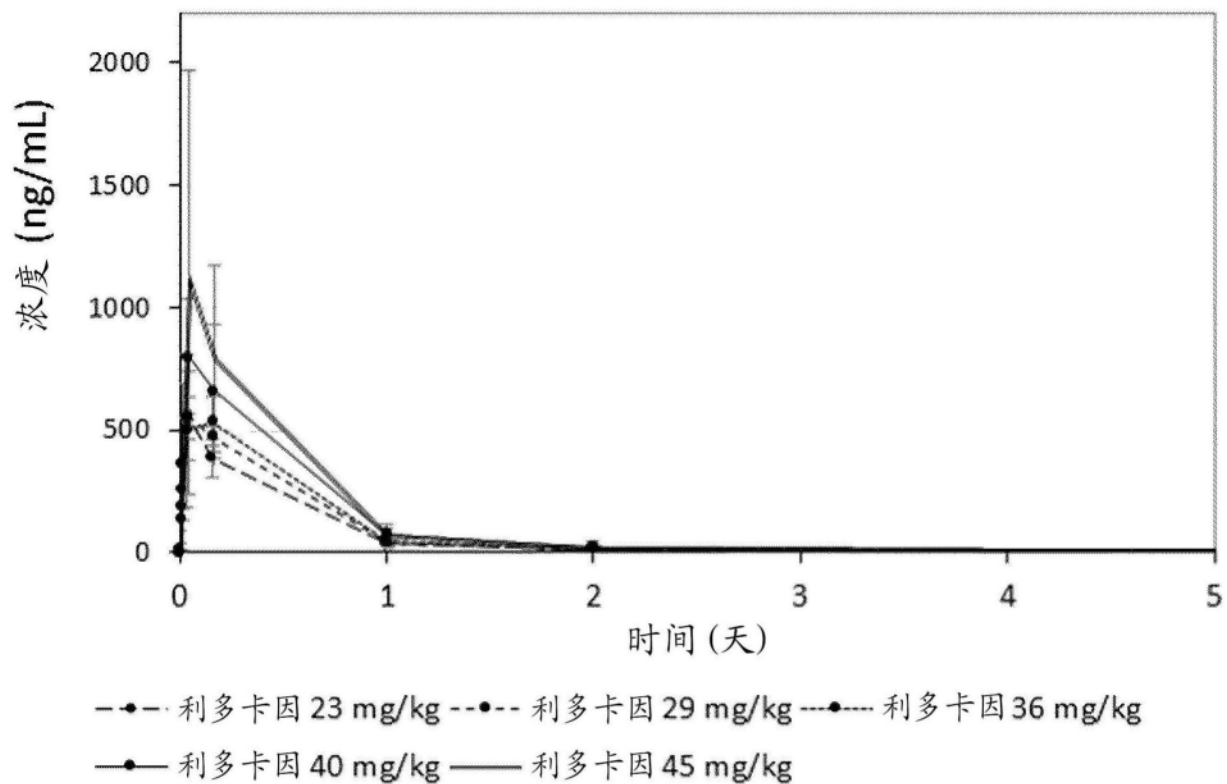


图22A

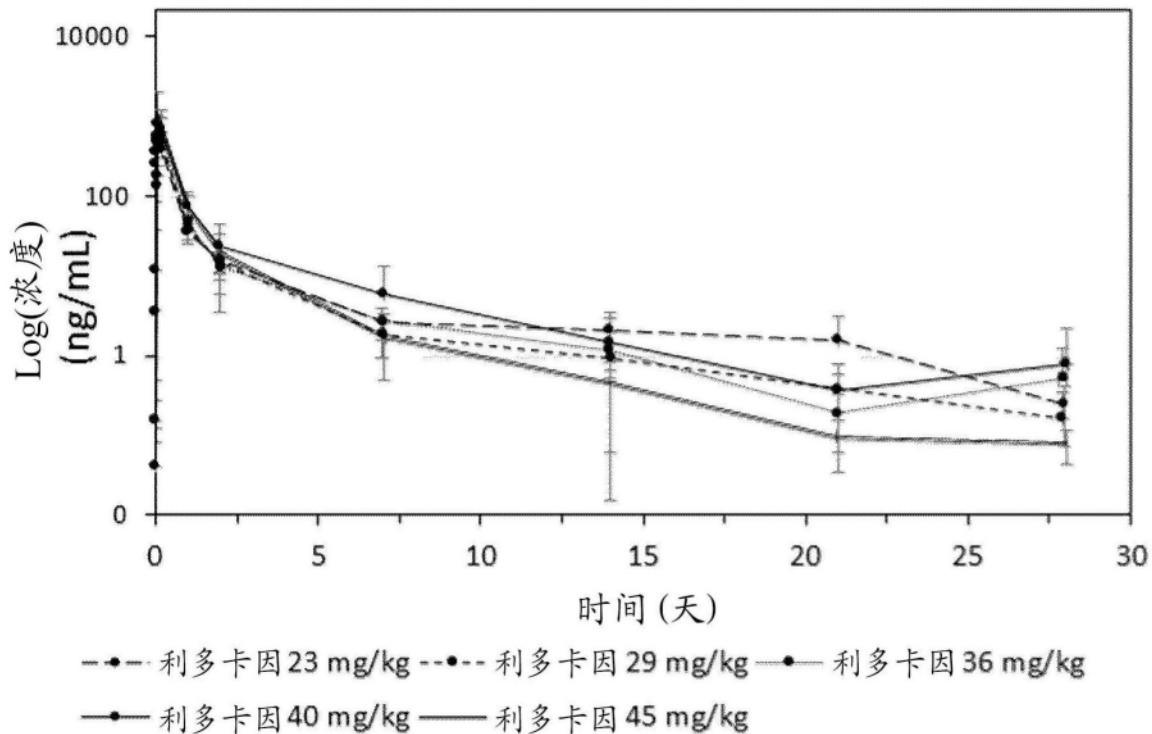


图22B

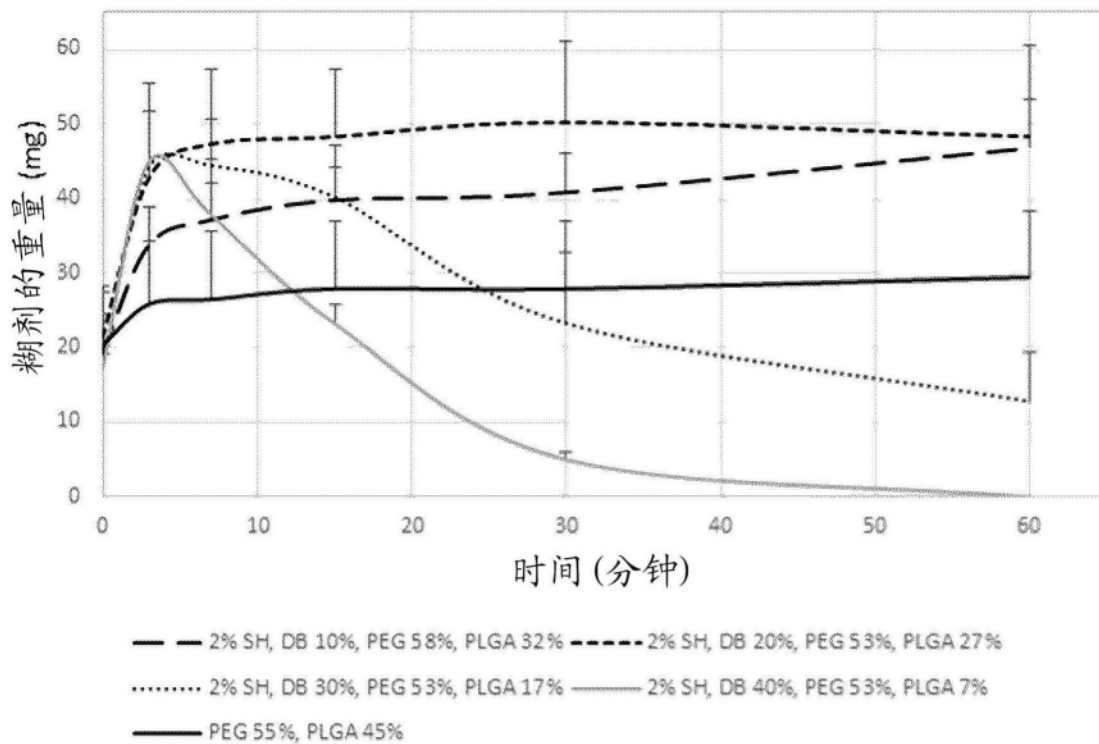


图23

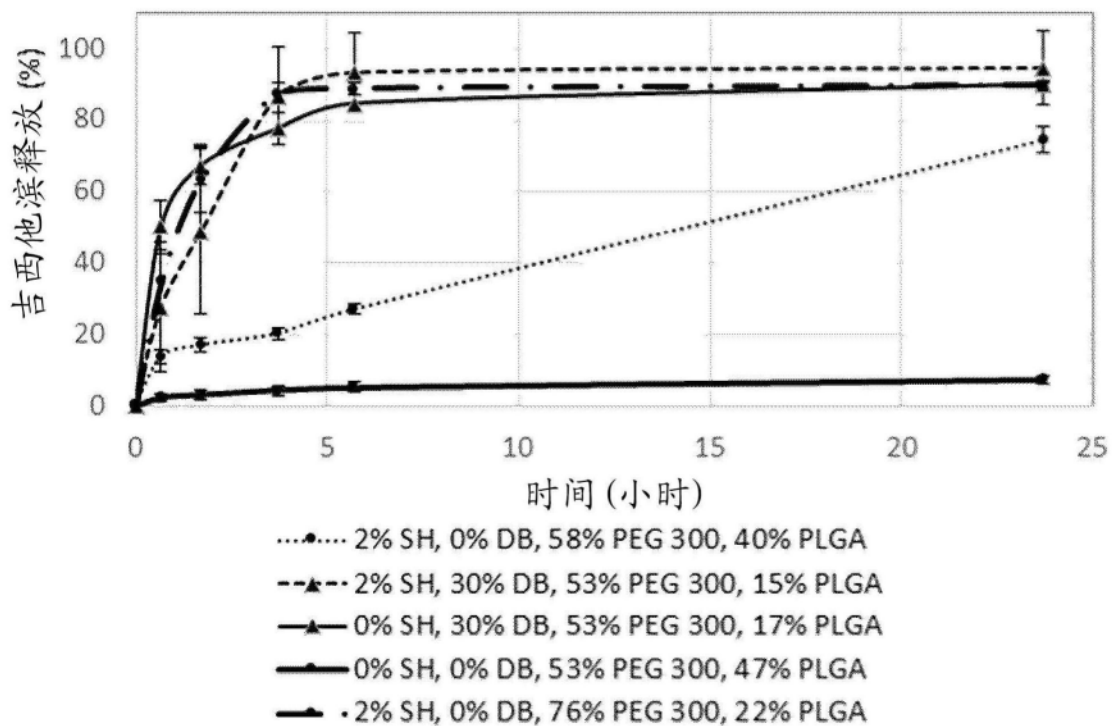


图24

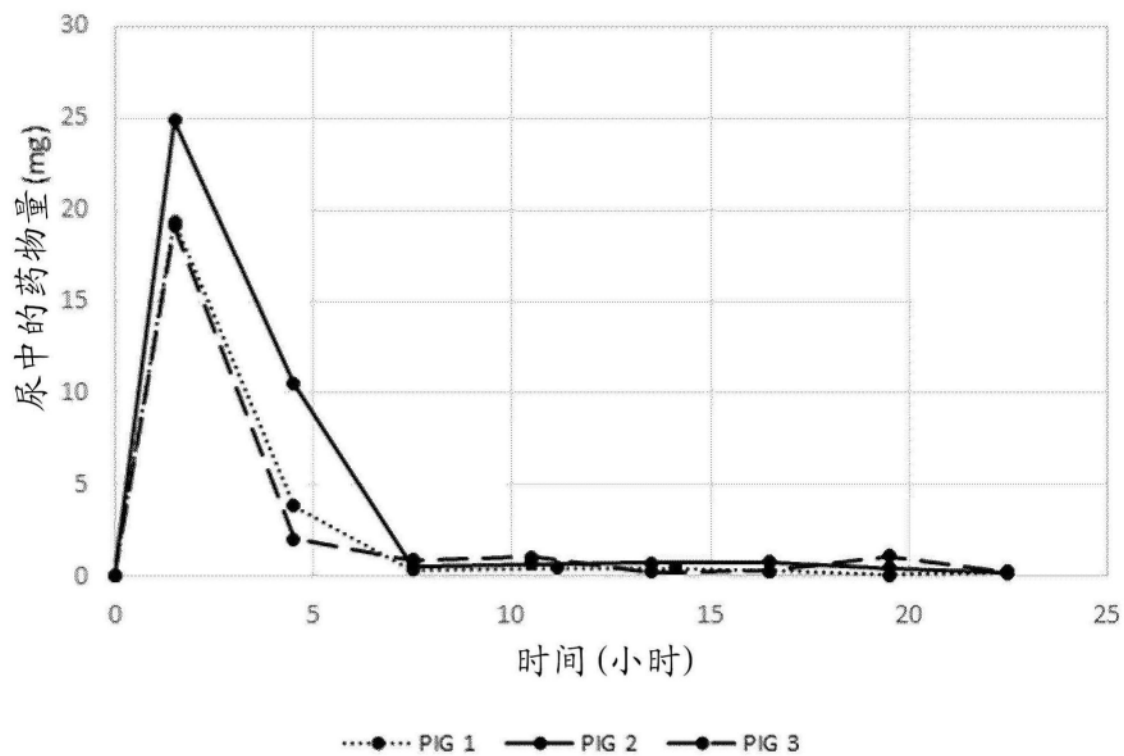


图25A

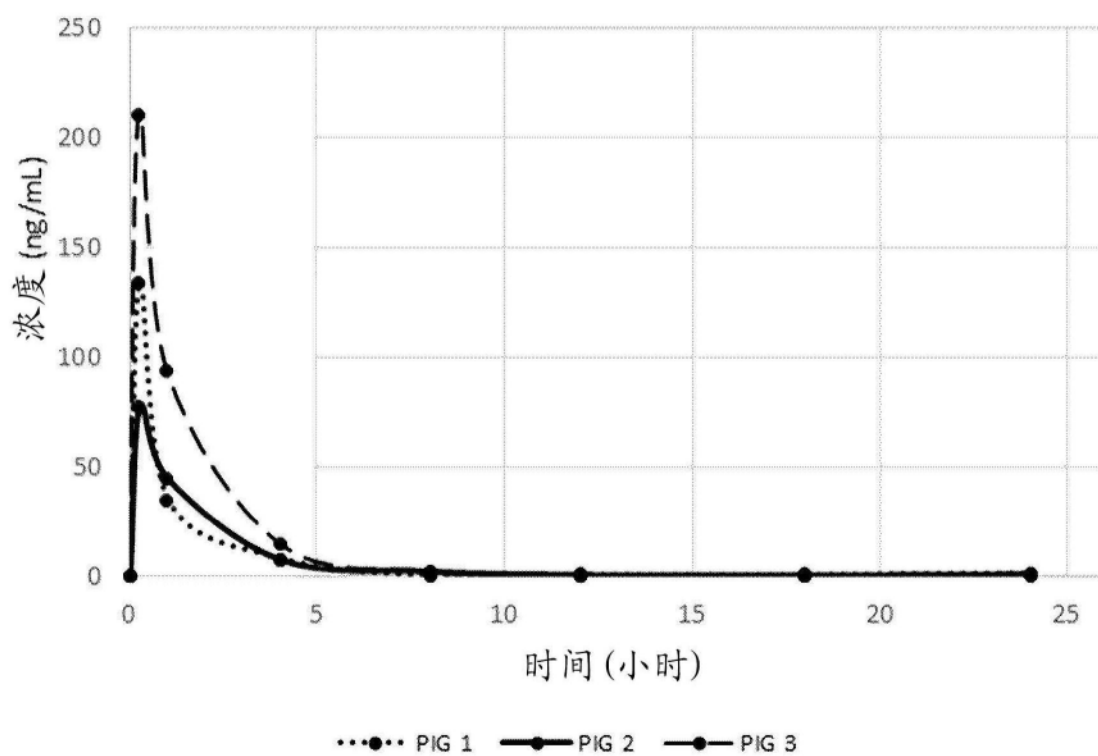


图25B